FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL DIEU

PARIJS

Année 1974

N°: 68

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Doctorat d'état)

par

Françoise GANDEL

NÉE LE 27 FÉVRIER 1947 A VERSAILLES (78).

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

SYNDROME de SIPPLE

President : MILLIEZ professeur.

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL DIEU

Année 1974 N°:

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Doctorat d'état)

par

Françoise GANDEL

NÉE LE 27 FÉVRIER 1947 A VERSAILLES (78).

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

SYNDROME de SIPPLE

President : MILLIEZ professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MES FRERES

A MES BELLES SOEURS

A MES AMIS

JE DEDIE CETTE THESE.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549228_0021

A Monsieur le professeur HOUSSET, doyen du C. H. U. Broussais Hôtel-Dieu

A Monsieur le professeur MILLIEZ, professeur de clinique propédeutique, ex doyen du C. H. U. Broussais Hôtel-Dieu, qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le professeur TCHERDAKOFF, professeur agrégé. qui a bien voulu proposer et diriger ce travail.

JE DEDIE CETTE THESE.

INTRODUCTION

Une grande attention a été portée ces dernières années, sur les désordres héréditaires du système endocrine. Les erreurs congénitales du métabolisme thyroïdien et surrénalien ont été bien caractérisées et ont fait l'objet de multiples revues.

Citons l'adenomatose endocrinienne multiple, qui atteint principalement epiphyse, pancréas, et parathyroïde, et qui a été décrite chez plusieurs membres d'une même famille et semble génétiquement bien définie.

Citons encore, l'existence notée du phéochromocytome dans des lignées familiales ; soit seul, soit associé avec une neurofibromatose ou un syndrome de VON HIPPEL LINDAU, soit en conjonction avec un carcinome medullo thyroïdien et, c'est là l'objet de notre étude.

La coexistence d'un cancer thyroïdien et d'un phéochromocytome fut rapportée pour la première fois en 1932 par EISENBERG et WALLENSTEIN.

Cependant, il faudra attendre 1961 pour que cette association jusque là considérée comme fortuite, soit reconnue comme significative par M. SIPPLE, qui lui donna son nom : "Syndrome de Sipple".

Dès lors, on relève environ une cinquantaine d'articles sur ce sujet dans la littérature mondiale, dont seulement 4 d'origine Française.

Ce qui porte, aujourd'hui à environ 145 le nombre des sujets pour lesquels fut confirmée l'existence d'un tel syndrome complet ou incomplet. Sans perdre de vue que cette association demeure une rareté, puisque sur 20 000 autopsies pratiquées à l'hôpital de Johns HOPKINS, il ne fut retrouvé que 33 cancers thyroïdien, 16 phéochromocytomes, dont seulement 1 cas rassemblés chez le même sujet.

Notons que 103 des cas revus étaient familiaux, contre 42 sporadiques (ou plutot apparemment sporadiques), l'étude des parentés antérieures postérieures et parallèles étant absente ou insuffisante chez bon nombre de ces sujets, de par les difficultés fréquentes de mener les enquêtes nécessaires et de pratiquer les examens de dépistage appropriés.

Nous avons relevé tout de même l'étude de 6 grandes lignées familiales (environ 1200 personnes), dont 87 sujets présentant, soit les deux composants, soit l'un soit l'autre.

Nous pourrions donc dire que le syndrome de Sipple est une affection familiale à 70% dans les cas rapportés dans la littérature, et peut-être à 90% dans l'absolu ; Qu'il s'agirait donc d'une atteinte héréditaire, et pourquoi pas à transmission autosomique dominante, puisqu'elle semble vérifier les critères de transmission de génération en génération, d'atteinte d'environ 50% des enfants et qu'elle touche indifféremment hommes et femmes, tant au sein des grandes lignées que dans les cas sporadiques. A noter néanmoins, une discrète prédominance féminine dans notre étude récapitulative (66 hommes / 88 femmes).

L'âge moyen d'atteinte est environ 39 ans, à savoir 42 ans pour les hommes et 35 ans pour les femmes.

La survie relativement longue, la mortalité d'environ 45%, est dans 80% des cas, due à une diffusion métastatique du carcinome thyroïdien. Ce carcinome, qui semble spécifique du syndrome, est pourtant la tumeur thyroïdienne maligne présentant la plus lente évolution (survie moyenne : supérieure à 6 ans dans 45% des cas).

Mais avant d'entrer plus loin dans les détails caractéristiques de ces tumeurs, il serait bon de définir le syndrome de Sipple : C'est l'association chez un même sujet (ou répartis chez plusieurs membres d'une famille), de tumeurs medullo surrénaliennes : phéochromocytomes en général bilatéraux, de tumeurs medullo thyroïdiennes : carcinomes à stroma amyloïde, eux aussi bilatéraux (80%) et, par extension mais considérés aujourd'hui comme inhérents au syndrome, l'existence simultanée de un ou plusieurs adenomes ou hyperplasies parathyroïdiennes.

Nous allons donc nous attacher à étudier cette association :

1) Par la présentation de quelques cas typiques tirés de la littérature mondiale, en illustrant le caractère familial du syndrome par le rapport de plusieurs arbres généalogiques.

2) Par l'adjonction d'un cas nouveau : Un homme de 38 ans, hospitalisé à l'hôpital BROUSSAIS, service du Professeur TCHERDAKOFF, le 13 Décembre 1972 pour hypertension paroxystique. Dans les antécédents, notion de carcinome medullaire de la thyroïde à 23 ans. Notion également de carcinome medullaire chez la mère du sujet. Nous verrons que cette observation est bien typique du syndrome, tant sur le plan de l'hérédité, que sur la notion d'âge de bilatéralité, et autres caractéristiques.

3) Enfin, par la revue d'un bon nombre des articles parus à ce jour, sur ce thème, nous essaierons de faire une synthèse des principaux traits de ce syndrome, aussi bien au point de vue anatomo-pathologique, que symptomatologique, radiologique, biochimique, biologique ou physio-pathologique.

HISTORIQUE

Présentation de quelques cas typiques tirés de la littérature mondiale

C'est en 1932, que l'on retrouve dans la littérature mondiale, les premières traces de ce syndrome, présenté par EISENBERG et WALLENSTEIN :

Il s'agissait d'une femme de 63 ans, qui présenta un goître thyroïdien pendant 10 ans et mourut sans hypertension connue. L'autopsie révéla :

1) Un pheochromocytome bilatéral avec métastases aux os, foie, poumons, rate et tissus mous.

2) La glande thyroïde était remplacée par une large masse tumorale, encapsulée, mais avec quelques envahissements de la capsule. Le diagnostic histologique fut : adenocarcinome papillaire sans aucune métastase retrouvée.

En 1937, BEER, KING et coll. présentèrent l'observation d'une femme qui eut à 17 ans une thyroïdectomie pour fatique, céphalées intenses et fréquentes et sueurs. Le diagnostic histologique fut : Adenocarcinome de la thyroïde. (La coupe fut revue 9 ans plus tard, et le diagnostic fut confirmé). Elle continua d'avoir les symptômes et à 26 ans un diagnostic de pheochromocytome fut fait. Sa TA à ce moment était 280/200 mmHg. Un pheochromocytome surrénalien gauche fut retiré chirurgicalement. Ses symptômes disparurent et sa TA tomba à 110/70 mmHg.

Le cas présenté par FREEDMAN, MOULTON, ROSENHEIM et coll., est celui d'une femme de 24 ans qui accusait des crises de palpitations, faiblesse et céphalées. Un goître nodulaire fut partiellement enlevé, dans lequel une tumeur circonscrite fut trouvée dans chaque lobe. Le diagnostic histologique fut : carcinome anaplasique. Elle reçut une radiothérapie puis subit une thyroïdectomie totale. Le carcinome fut présent dans la pièce opératoire.
Sa TA était environ 240/150 mmHg. Les crises de palpipations, faiblesse et céphalées devinrent moins fréquentes. C'est alors qu'un diagnostic clinique de pheochromocytome fut fait, entrainant une surrenalectomie gauche qui mit en évidence une tumeur de 115 g.
La malade meurt tout de même et l'autopsie révèle que la surrénale droite contenait un carcinome métastatique thyroïdien.

Observation rapportée par GRAEFF, MULLER et MOOLENAAR en 1959.

Il s'agissait d'une femme de 37 ans, qui présentait depuis 5 ans, des "crises" de vertige, transpiration, souvent accompagnées de palpitations et céphalées. Sa TA était fluctuante et pouvait atteindre ces valeurs élevées, telles que 220/140 mmH La palpation révéla un nodule sur le côté de son cou. A la chirurgie, il fut trouvé un phéochromocytome surrénalien droit. Il y eut une poussée hypertensive et la malade mourut le lendemain. L'autopsie révéla : un phéochromocytome surrénalien gauche et plusieurs paragangliomes. Il fut trouvé de plus un carcinome anaplasique de la thyroïde avec multiples petites métastases pulmonaires.

Tous ces cas précités, furent rapportés avec précision mais furent encore considérés comme associations fortuites sans grande valeur significative.

Seuls DECOURCY et DECOURCY en 1952, considérants que le pourcentage de sujets avec pheochromocytome, ayant présenté conjointement l'existence, soit d'un goître nodulaire ou diffus, soit d'un carcinome de la thyroïde, était relativement important, souleva l'hypothèse d'une valeur significative sans autre conclusion.

Ce ne fut qu'en 1961, que SIPPLE à propos d'un cas typique résumé ci-dessous, définissa cette association comme "entité clinique propre".

Sujet rapporté par Dr. SIPPLE en 1961.

Homme de 33 ans E. C. hospitalisé en Avril 1959. 4 heures avant l'admission, il eut une sévère céphalée du côté droit, avec nausées, vomissements, suivies par un état de faiblesse prédominant à gauche et d'une léthargie. Les céphalées existaient depuis longtemps. Aucune valeur de la TA prise ne fut connue.

A l'entrée : TA de 140/70 mmHg - FO : artères rétiniennes légèrement étroites - Rx : augmentation de l'ombre cardiaque gauche. Pas de signes particuliers à l'auscultation.

Le reflexogramme fut à la limite du normal. La P. L. révéla un liquide cephalo-rachidien sanglant avec une pression à 220 mm d'eau.

Dans l'après midi, une artériographie carotidienne droite fut pratiquée qui montra une masse pariétale postérieure. Au dessous de cette masse, existence nette d'un shunt arterio-veineux sur la circulation veineuse profonde. Par craniostomie, il fut mis en évidence un hématome, avec net repli arterio-veineux à sa base. L'hematome fut évacué et les vaisseaux coagulés. La TA pendant l'intervention fut environ 120/80 mmHg. L'évolution post-opératoire fut marquée par l'apparition : d'une fièvre, d'une hypertension fluctuante, allant de 128/64 à 240/120 mmHg. Au septième jour, une seconde craniotomie, pratiquée pour accentuation d'une hypertension intra-cranienne, montra un autre hématome intra cérébral, à la même place. Le sujet mourut 3 heures après.

A l'autopsie, il fut noté : - un coeur de 410 g
- un phéochromocytome bilatéral

Les formations tumorales pesaient respectivement, 68 g à gauche et 58 g à droite. Le dosage des catécholamines tissulaires donna :
- 5,5 mg d'adrenaline par gramme de tissu tumoral et :
- 4,3 mg de noradrenaline

Le diagnostic histologique fut celui de "phecchromocytome" typique.

- La thyroïde sembla normale extérieurement, mais les sections pratiquées montrèrent des masses de 2 cm de diamètre au beau milieu des lobes gauche et droit.
Le diagnostic histologique fut : adenocarcinome thyroïdien peu différentié et invasif

- Une seule parathyroïde put être identifiée. Elle mesurait 0,9/0,6 cm, et le diagnostic histologique fut : adenome parathyroïdien.

- Le cerveau révéla une masse hémorragique intra-cérébrale et intra-ventriculaire, emplissant tout l'hémisphère droit, plus un oedeme cérébral.

- La glande pituitaire était normale.

La notion de carcinome médullaire thyroïdien n'apparait pas dans ce rapport. Cependant, une revue ultérieure des coupes a permis de déterminer (par d'autres auteurs), qu'il sagissait bien de ce type de cancer. Nous trouvons donc réunis là, les trois composants du syndrome.

Association que SIPPLE chercha à expliquer, par un mécanisme d'interraction hormonale. Les brusques libérations de catecholamines sériques, au cours du pheochromocytome, entraineraient une fluctuation des taux de TSH. Cette fluctuation serait susceptible d'occasionner au sein de la thyroïde, des hyperplasies voire des néoplasies.

En fait, rien de précis ne put confirmer cette spéculation. Quant à l'apparition de nouveaux cas où le carcinome thyroïdien précéda de loin la naissance du pheochromocytome, elle contribua à faire repousser définitivement cette hypothèse physiopathologique.

Observation du Dr. MANNING 1963

Femme de 18 ans, hospitalisée pour la première fois en Août 1951, pour palpitations apparues depuis 5 mois. Puis successivement, tachycardie, troubles de la vision, céphalées ont suivi, l'hypertension fut découverte par son médecin.

A l'examen : - Pâleur, tachycardie sinusale, pouls à 124 par mn.
TA : 190/150 mmHg aux deux bras, 178/138 mmHg aux deux jambes.
Poids : 40,1 Kg
Baisse de l'acuité visuelle bilatérale avec au fond d'oeil un oedème papillaire bilatéral, hémorragies et exsudats.

Au total, sévère rétinopathie vasopressive bilatérale.
N. F. S. urée sanguine, et différentes analyses d'urine furent normales. Pendant la semaine qui suivit l'admission, la TA varia de 154/120 à 240/180 mmHg. Les tests pharmacologiques (regitine) confirmèrent le diagnostic de phéochromocytome.

L'intervention avec exploration abdominale ne montra pas d'anomalies, exceptée au niveau des surrénales : une tumeur multi-lobulaire encapsulée fut trouvée dans chaque glande. Du tissu surrénalien qui semblait normal fut conservé de chaque côté (environ le tiers de la glande fut laissé à droite). Comme prévu, après ablation de la deuxième tumeur, survint une chute tensionnelle corrigée par administration de Levophed, jusqu'a obtention d'une pression artérielle de 100/80 mmHg.

Le diagnostic histologique fut : pheochromocytome multilobulaire bilatéral.
Tumeur droite : 35 g
Tumeur gauche : 55 g

Pression artérielle au 10ème jour : 130/90 mmHg avec élévation à 170/136 mmHg après test à l'histamine. Catécholamines inchangées.
11eme semaine, va bien TA : 110/78 mmHg.
Antécédents familiaux : un frère et une soeur avec phéochromocytomes bilatéraux. Le père décédé à 42 ans d'accident cérébro-vasculaire. Mère B. P.
Retour 10 ans plus tard en 1961, pour vertiges paresthésies apparus 3 semaines plus tôt - TA : 160/120 mmHg. Mariée et eut quatre grossesses normales sauf la troisième qui fut marquée par une éclampsie et un enfant mort né.
A l'examen :
Poids : 49 Kg 900 TA : 190/115 mmHg couchée
145/100 mmHg debout
Pouls 90 régulier et souffle systolique de grade "un". Rein droit palpable
Numération formule sanguine et radio de thorax normales
Analyses d'urines : protéinurie, HLM et culot normaux
Urée sanguine et glycémie normales
Tests à l'histamine et à la régitine +

Taux basal de catécholamines plasmatiques : 2,1 ug/L d'adrénaline par litre
Une minute après histamine 11,9 ug par litre
Trois minutes après 11 ug/L
Les catécholamines urinaires : 0 avant le test. 110 ug/j après le test
U. I. V. : néphrocalcinose avec fonction rénale normale
Au total : le diagnostic de phéochromocytome récidivant fut fait.

L'intervention eut lieu en Août 1961, après préparation par cortisone.

Tout fut normal, sauf, présence d'une tumeur surrénalienne droite. Après massage de cette tumeur, survint un arrêt cardiaque qui repartit en moins de trois minutes. Une élévation de la TA à 270 mmHg fut ramenée à la normale sous régitine.

Ablation d'une tumeur de 25 g, avec multiples foyers satellites dans tout le tissu surrénalien droit. Pas de tumeur à gauche. Sortie le 7 Septembre avec traitement à l'hydrocortisone.

Parce que l'U. I. V. révéla une néphrocalcinose bilatérale, il fut pratiqué un bilan phosphocalcique :

Calcémie de 12,8 à 14,1 mg/100 ml
Phosphorémie de 3 à 3,6 mg/100 ml
Phosphatase alcaline légèrement élevée
La réabsortion tubulaire rénale en phosphate est environ 55%. Pas d'autres signes d'hyper calcémie. Bilan radiologique négatif.

Il fut fait un diagnostic d'hyper parathyroïde et la malade revint un mois après pour une exploration cervicale.
A l'examen macroscopique : trois glandes augmentées de volume

DI : 1250 mg
GI : 500 mg — ablation complète
GS : peu augmentée eut une résection subtotale
DS : 0,6 cm de diamètre et kystique fut identifiée plus tard dans la glande thyroïde

Examen histologique : Hyperplasie à cellules géantes diagnostiquée "adénome multiple parathyroïdien".

Parce que le lobe droit thyroïdien semblait être augmenté de volume, une lobectomie subtotale fut pratiquée. Dans le pôle supérieur fut trouvé un carcinome thyroïdien ferme, non encapsulé, de 1,5 cm de diamètre. Un deuxième carcinome de 0,6 cm de diamètre, existait dans le pôle supérieur gauche. L'examen histologique révéla un carcinome à stroma amyloïde. Les ganglions lymphatiques trachéo-oesophagiens furent réséqués mais, aucune métastase ne fut trouvée. Le parenchyme thyroïdien présentait une infiltration lymphocytaire de moindre degré. L'épithélium folliculaire était cuboïdal et quelques transformations papillaires étaient présentes.

Une tétanie se manifesta 48 heures après l'intervention et fut controlée par administration de calcium.

Traitement à la sortie :
0,25 mg de dexamethasone toutes les 8 heures
10 mg d'hydrocortisone toutes les 8 heures
0,2 mg de lévothyroxine sodée/jour

Au total, ce cas associait donc : un phéochromocytome bilatéral récidivant à 10 ans d'intervalle.

Des adenomes parathyroïdiens multiples ayant entrainé une nephrocalcinose bilatérale sans retentissement sur les dents et le squelette.

Un carcinome thyroïdien bilatéral à stroma amyloïde probablement de type médullaire. Pas de métastase.

Nous avons donc là, un tableau complet et typique de syndrome de SIPPLE. Notons l'aspect étagé de sa symptomatologie dans le temps, et la présence d'adenomes parathyroïdiens. Reprenant une notion déjà envisagée, selon laquelle le syndrome de Zollinger ELLISON pourrait être impliqué dans de nombreuses investigations, comme cas particulier du syndrome d'adenomatose endocrinienne multiple, MANNING et coll. envisagèrent la possibilité, que les différents composants précités ne soient aussi qu'une variante de ce syndrome.

Observation de M. NOUROK, 1964, concernant un syndrome de SIPPLE chez une mère et sa fille.

1°) la mère : En 1927, à 21 ans, grossesse normale. En 1929 après la naissance du deuxième enfant, apparition d'épisodes "d'attaques nocturnes". En 1931, naissance d'un troisième enfant mort né. Pendant la grossesse, elle nota pour la première fois, une masse dure sur le flanc droit de son cou. Une thyroïdectomie subtotale fut pratiquée en 1932, montrant sur les deux lobes, la présence d'une tumeur de taille comparable à des oeufs de poule.

A l'examen histologique : Les deux lobes furent constitués de larges formations cellulaires en fuseaux, avec noyaux hyperchromatiques et, nombreuses figures mitotiques. Il n'y eut pratiquement pas de formations folliculaires ou colloïdes. Diagnostic : Carcinome thyroïdien.

En post-opératoire, elle fut traitée par des extraits thyroïdiens et digitaline. Elle commença d'avoir des épisodes de palpipations, violentes douleurs derrière la nuque, pâleur, sueurs profuses, tremblement des mains et genoux. Les épisodes duraient de 1 à 10 mn, suivis par un état de faiblesse et quelques vertiges. Ils apparaissaient souvent 2 à 3 mn après le levé, pouvaient être précipités par certains changements de position, comme se mettre sur le côté gauche ou s'habiller.

L'arrêt du traitement ne les fit pas regresser, ils devinrent même plus fréquents et sévères.

En 1935, on lui trouva une anémie et une hypotension, une variation de 40 mmHg fut notée et attribuée aux "nerfs". Elle commença d'avoir des crampes aux bras et genoux, des céphalées, des taches devant les yeux (au niveau du quadrant supérieur droit). Pas de diagnostic de fait. En Septembre 1938, une tumeur surrénale droite fut mise en évidence, par insufflation périrénale. L'intervention eut lieu par voie trans-abdominale. Une volumineuse tumeur fut trouvée, qui se rompit, emplissant l'abdomen de sang. Cette tumeur adhérait au foie et veine cave. La TA monta à 300 mmHg, le pouls s'accéléra et la malade présenta des signes de congestion pulmonaire. Elle mourut peu après.

A l'autopsie : La tumeur kystique qui a rompu, de 9 cm de diamètre, adhérait bien au foie et à la veine cave. Derrière elle et attachée à elle, une tumeur encapsulée, de 4 cm de diamètre. Poids total : 175 g.
Sur la surrénale gauche, 3 nodules tumoraux de 3, 2 et 1 cm, poids : 20 g.
Le plus large de ces nodules avait un centre hemorragique.

Examen histologique : Le tissu tumoral montra une variation d'aire en aire, dans la taille des cellules et leur arrangement.

Le cytoplasme était brun, les dosages biologiques tissulaires donnèrent 12 mg/l d'adrenaline. Des sections thyroïdiennes montrèrent quelques formations nodulaires colloïdales et quelques infiltrats lymphocytaires, mais aucune évidence d'hyperplasie ou de malignité. Le coeur pesait 370 g et le ventricule gauche était hypertrophié.

2°) La fille : Elle fut adressée, en Juillet 1960, pour des symptômes pratiquement identiques à ceux de sa mère. Ils existaient depuis 3 ans, mais devinrent plus fréquents et sévères après sa seule grossesse, en Avril 1960. Ces attaques étaient provoquées par la station debout, decubitus latéral gauche ou par pression abdominale ou encore par absorption de café. Ils étaient associés à une pesanteur cervicale et thoracique, une pâleur du visage, des sueurs, nausées. Le tout durant quelques minutes et suivi d'une sensation de faiblesse.

Elle prenait 1/2 à 1 c d'extrait thyroïdien/jour depuis 8 ans pour baisse du MB, mais avait arrêté son traitement depuis 4 mois.

A sa première admission, en Juillet 1960, elle se présentait comme une femme obèse, sans signe de détresse.

TA : 140/90 mmHg, pouls : 80/mn respiration : 16/mn
Température : 37°, taille : 160 cm, poids : 84,5 Kg
Peau chaude et moite au niveau du cou, palpation d'un nodule ferme de 2 cm, tendu, appartenant au lobe gauche de la thyroïde.
Examen de laboratoire : Hb : 13,1 - Ht : 42%
Analyses d'urine : normales
Urée sanguine : 10,0 mg/ml
Glycémie : 94, créatinine 0,8/100 ml, Cholesterol : 272 mg/100ml
MB + 16,PBI = 3 ug/100 ml, UIV/ normale
Catécholamines : 19 à 23 ug/100 ml et 273 ug/j

Le massage du quadrant supérieur gauche, entraina une poussée tensionelle de 134/84 mmHg à 174/110 mmHg. Test à l'histamine et test à froid négatifs. Il fut fait le diagnostic de : "hypertension essentielle labile plus nodule thyroïdien inactif". Puis fut suivie tous les mois. Les épisodes décrits précédemment continuèrent.

En Avril 1961, le nodule thyroïdien augmenta de volume et de petits nodules lymphatiques apparurent.

2ème admission en Mai 1961, pour intervention thyroïdienne.
L'examen physique fut identique : TA : 125/75 mmHg. Opération bien supportée, avec TA à 180/120 mmHg pour un court instant. Une hémithyroïdectomie gauche fut faite.

Diagnostic : Adenocarcinome papillaire de la thyroïde, avec métastases aux lymphatiques adjacents et invasion de la capsule.

Quand elle revint en Novembre 1962, ses attaques étaient moins fréquentes depuis qu'elle avait arrêté le café 2 mois avant. Aucun tissu thyroïdien ou nodule lymphatique ne fut palpable. Une élévation spontanée de la pression artérielle de 170/110 à 202/110 mmHg fut notée, en decubitus dorsal sans palpation abdominale. Après injection de phosphate acide d'histamine 0,055 mg, la TA passa de 140/90 à 110/80 mmHg, suivie d'une élévation à 290/140 mmHg + apparition des symptômes types de l'attaque, la TA chuta rapidement de 270/120 à 170/110 mmHg par injection de Régitine.

3ème admission en Novembre 1962 : La TA oscillait de 126/80 à 140/95 mmHg Exceptée l'obésité modérée, l'examen fut négatif.

FO normal, pas de masse abdominale, plusieurs crises spontanées survinrent. Le test à l'histamine fut +.

Examens biologiques : Cholesterol 150 mg/100 ml, PBI 4,9 ug/100 ml
Test d'hyperglycémie provoquée 1,16 g/L en 1/2 H, 168 en 1 H, 203 en 1 H 1/2, 127 en 2 H, 116 en 3H.
Catécholamines : 92 ug augmentant après une attaque.
UIV : Masse de 5/4 cm au pôle supérieur du rein droit (déjà présent sur le cliché, lors de la première admission). Insufflation et tomographie confirmèrent cette masse et en montrèrent une semblable au pôle supérieur du rein gauche.

En Novembre 1962, surrenalectomie bilatérale par incision trans-abdominale. Elévation de la TA par manipulation surrénalienne.
Tumeur droite : 5/5/4,2 cm poids : 54 g
Tumeur gauche : 4,5/3,5/3,5 cm poids : 25 g

Les deux sont encapsulées et un bord de tissu surrénalien se rattache à chaque.

Histologie : Identique pour les deux. Juxtaposition d'aires à cellules polygonales avec granulations basophiles, formes géantes et multinucléées aux aires à cellules en forme de fuseaux. Aucune preuve de métastase ou invasion ne fut trouvée. Des collections de granules pigmentés brun dorés furent vus et disparurent progressivement après 48 H de fixation formol. Dans la tumeur droite on trouva :
3 mg/g de tissu d'adrenaline
4,7 mg/g de noradrenaline

Le sujet eut quelques épisodes d'hypotension les jours suivants nécessitant l'administration de neosynephrine.
Le traitement de 300 mg de soludecadron le jour de l'intervention, fut progressivement diminué, et elle sortit, en Décembre 1962, avec 12,5 mg de cortisone 2 fois par jour et 0,05 mg de fluorodihydrocortisone par jour. En Décembre 1962, test à froid négatif : TA de 108/70 à 130/80 mmHg après injection intra-veineuse de phosphate acide d'histamine 0,0275 mg. Test glycémique normal. Caryotype normal.

Le diagnostic pathologique fait après thyroïdectomie chez la fille fut : "adenocarcinome papillaire". Cependant, une revue des coupes par M. NOUROK montra qu'il s'agissait d'un type médullaire, avec nappes rondes de cellules en forme de fuseau et dépot d'amylose, aucune calcification définie de l'amylose ne fut notée.

Les coupes de cancer thyroïdien de la mère ne purent être revues. Mais la description histologique qui en fut faite et l'absence de signe de recurrence à l'autopsie 6 ans après la thyroïdectomie subtotale seraient plus en faveur d'un carcinome medullaire.

Dans la même année KAYE et SAK rapportèrent deux autres cas de ce syndrome et reprirent l'hypothèse pathogénique d'un éventuel rattachement au syndrome de multiples adenomes endocriniens familiaux suivant le concept de WERMER.

Observation de M. PEDINIELLI : 1966

Madame Claire N., 30 ans qui présenta en Décembre 1963, un aspect d'hyperthyroïdie accompagnée de crises sudorales intenses et de chutes tensionnelles. Depuis 45 jours, elle a arrêté de prendre le traitement prescrit et effectivement le metabolisme basal sous sommeil fut à + 60%. De plus, elle est porteuse d'un goître binodulaire.
Cholesterol : 2,05 g/l. Test à l'IRA, montre que la captation thyroïdienne est normale.

Seule la 2ème fraction du Blanquet-Meyriel fut anormalement élevée à 20%, alors que la 3ème fut à 23%.

Apparition concomitante, d'un diabète sucré, imposant une insulinothérapie, puis d'un syndrome oscillant de glomerulonephrite avec hypotension et polyglobulie, avec hyperleucocytose, suivi inopinément une fois, d'une desquamation en doigts de gants des extremités. Court épisode d'ictere franc, puis amélioration des signes nephretiques et de l'hypotension. La reprise de poids permet la sortie après deux mois d'hospitalisation. Retour en urgence 3 jours plus tard, dans le même service, dans un état de collapsus avec fièvre à 40°, sueurs profuses, glycémie à 4,36 g/l et urée sanguine à 1g/l. Au cours de cette crise la TA fut effondrée, découverte du maitre-symptôme sous la forme d'un accès hypertensif à 21, provoqué par la palpation de la fosse lombaire droite, mais aussi de la fosse lombaire gauche. Malgré des réflexes cutanés abdominaux normaux, le diagnostic de phéochromocytome est dès lors affirmé cliniquement et l'on pense qu'il est bilatéral. Le dosage de l'acide vanillomandélique, réalisé immédiatement dans le laboratoire du centre hospitalier (Dr. SUDAKA), est de 40 mg dans les urines de 24 heures. Fait à PARIS par F. DAUCHY, il est de 42 mg. Les catécholamines urinaires ont été dosées dans le laboratoire de physiologie A de la faculté de médecine de LYON (Doyen J. F. CIER), suivant la méthode fluorométrique : 4 000 ug/l, et biologiquement : 3 000 ug/l en noradrénaline. Dans ce même laboratoire a été pratiqué le dosage différentiel qui, pour les deux méthodes a été de 80% en noradrénaline et de 20% en adrénaline.

Le 18 Mars 1964, un rétropneumopéritoine, associé à une urographie intraveineuse et à des tomographies de face et en oblique postérieur gauche (Dr. CARCOPINO) met en évidence, à gauche une volumineuse tumeur coiffant en bonnet phrygien, le pôle supérieur du rein et présentant un important prolongement en avant du parenchyme rénal, à droite une grosse formation arrondie surmontant le pôle du rein. Il est à noter qu'à droite, l'image est en balle de tennis, comme elle l'est classiquement, alors qu'à gauche, la tumeur est polylobée.

La malade est admise, avec le diagnostic de phéochromocytome bilatéral, dans le service de chirurgie, le 17 Mars 1964. L'examen montre qu'il s'agit d'une femme assez mince, de petite stature, sans antécédents particuliers, hormis un goître binodulaire et des coliques hépatiques mal étiquetées. Son aspect général est assez bon, ladynamique respiratoire correcte. Un téléthorax montre une image thoracique normale. Son coeur est trés rapide. Elle présente à l'E. C. G. un rythme sinusal oscillant entre 160 et 200 pulsations /mn. Sa TA varie entre 10/6 et 16/9 avec des paroxysmes à 21 maxima déclenchés par la palpation abdominale. L'orthostatisme amène une chute tensionnelle à 7/5. Ce syndrome s'accompagne d'un diabète : La glycémie initialement à 1,80 g a été ramenée à 2 g par l'insuline ordinaire à la dose de 15 unités 3 fois par jour. On ne note aucun signe de maladie Recklinghausen neuro cutanée. Aucun des troubles accusés par la malade n'a paru particulièrement lié à la miction. Les examens biologiques montrent un hypermétabolisme à + 14 .
Une hyperglobulie (6 200 000 globules rouges à l'hémogramme).
Il y a des traces d'albumine dans les urines et l'urée sanguine est à 0,80.

Les soins préopératoires sont commencés. Le traitement insulinique est poursuivi aux mêmes doses jusqu'à l'intervention. La surrénalectomie bilatérale étant pratiquement certaine, la malade sera préparée par cortisone et DOCA, selon la technique de Huggins :

Transfusions préopératoires 2 fois 250 cm3

Préanesthésie : cortisone 100 mg, dolosal 50 mg

Anesthésie générale avec intubation

Penthiobarbital 0,40 g

D. tubocuranine 23 mg

Protoxyde d'azote 60%

Oxygène 40%

Respiration contrôlée mécanique en circuit sur cathéter artériel radial gauche, contrôle circulatoire par de petites doses de régitine d'abord, puis par perfusion de Levophed et cortisone (par la veine saphène interne gauche dénudée)

La perfusion préopératoire sera de 1,250 l.

L'intervention a lieu le 21 Mars 1964 (opérateur L. PEDINELLI, aides : SIBALLI, anesthésiste MALAVAND) médiane sus ombilicale, élargie en haut en para-xyphoïdienne gauche et débordant vers le bas l'ombilic sur 5 cm. A l'exploration on note l'existence d'une hypertrophie du foie droit et d'une vésicule dilatée, manifestement inflammatoire. L'existence aussi bien à droite qu'à gauche de deux grosses masses surplombant les deux reins, eux même hypertrophiés. L'absence de toute formation tumorale ou kystique, au niveau des régions lombaires et du petit bassin.

Surrénalectomie gauche l'accès à la surrénale gauche est effectué après dissection de la grosse tubérosité gastrique, du diaphragme, par abaissement de l'estomac et du plan splénopancréatique, estomac, rate et pancréas maintenus vers le bas et protégés. La tumeur surrénalienne est parfaitement accessible, elle est progressivement dégagée à petits coups de tampons montés imbibés de novocaïne. Il s'agit d'une très grosse tumeur kystique adhérente au pôle supérieur du rein gauche. La libération progressive de ces adhérences permet d'accéder à la veine capsulaire moyenne, dilatée, du diamètre d'un crayon, qui est sectionnée entre 2 ligatures. La dissection de la tumeur se poursuit prudemment sans saignement notable. Un pédicule diaphragmatique supérieur a été ligaturé. Bain de novocaïne sérum chaud, reconstitution de l'angle de His par 4 points, biopsie rénale. L'intervention est interrompue pendant 20 mm.

Surrénalectomie droite. Elle est rendue difficile par une hypertrophie marquée du lobe hépatique droit. Le décollement duodénopancréatique permet de libérer et de disséquer la veine cave inférieure sur une dixaine de centimètres.

La tumeur surrénalienne droite est moins importante que la gauche et se présente sous la forme de deux masses kystiques surperposées. Dissection de la veine capsulaire moyenne et ligature de celle-ci au ras de la veine cave inférieure. La dissection se poursuit de dedans en dehors, la tumeur étant, comme à gauche, adhérente au pôle supérieur du rein.

La masse disséquée, on vérifie qu'à la partie toute supérieure de celle-ci se trouve un fragment de surrénale saine, plaquée contre le pilier droit du diaphragme et appendu à un important pédicule supérieur. Ce fragment surrénalien sain est respecté. La surrénalectomie droite a été menée sous infiltration novocaïnique de la région. Arrêt de l'intervention pendant 20 mm.

Cholécystectomie par dissection première du pédicule cystique, radiomanométrie et radiocinématographie. Cholédoque modérément dilaté sans images lithiasiques, cholédoque terminal effilé sans passages duodénaux normaux. Drainage par contre incision latérale dans chaque région surrénalienne. Fermeture habituelle. Durée de l'intervention 4 heures. Pendant l'intervention ont été notés des poussées hypertensives importantes, au début de la dissection des deux masses tumorales, surtout lors de la dissection de la surrénalienne gauche. La baisse tensorielle la plus importante à 7/4 a été enregistrée lors de la ligature de la veine capsulaire moyenne droite et a été jugulée par une perfusion de Levophed 4 mg et d'hydrocortisone 100 mg dans 500 ml de sérum glucosé à 10%.

Les pièces opératoires : L'étude des pièces opératoires montre que le médullosurrénalome gauche est une grosse tumeur kystique polylobée, d'un poids de 75 g à droite, la tumeur surrénalienne se présente sous la forme de deux masses kystiques superposées (l'une de 38,4 g, l'autre de 7 g).

Dans chacune d'elle la noradenaline (N) et l'adrenaline (A) ont été dosées par la méthode fluorométrique, en mg par g de tumeur. Il y a 1,76 mg, 2,97 mg, 1,26 mg d'A et 0 et 0,43 mg, 0,86 mg, 1,80 de N en allant de la plus petite à la plus grosse des trois tumeurs (Doyen J. F. CIER, LYON).

Les quantités de catécholamines détectées dans les trois pheochromocytomes, comme elles l'ont été dans les urines, sont considérables.

L'étude anatomo-pathologique a été effectuée par les professeurs agrégés R. MORNE et H. PERRIN de LYON. Elle montre un aspect de pheochromocytome absolument classique sans aucun caractère de malignité.

Les suites opératoires. Immédiates ont été strictement normales. Un traitement substitutif hydrocortisone et DOCA a été entrepris et il est remarquable de constater que les doses employées ont pu être très faibles. Malgré cela, un certain degré d'évolution cushingoide s'est manifesté et la thérapeutique hormonale a été supprimée quelques mois plus tard.

Il est logique de penser que la conservation d'une partie saine de la surrénale droite s'est révélée bénéfique. Les glycémies à jeun se sont normalisées mais l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est restée anormale et le surdosage cortisonique pouvait en rendre compte. La numération globulaire, l'équilibre leucocytaire, le dosage de l'acide Vanillomandelique sont devenus normaux, le dosage biologique des catécholamines urinaires a été négatif à plusieurs reprises.

Cette malade pouvait donc être considérée comme guérie. Aucun autre cas de pheochromocytome n'avait été découvert parmi les membres de la famille que nous avons pu explorer. Nous savons cependant que sa mère avait un goître et qu'elle est morte d'une affection cardiaque mal précisée, à 42 ans. Par une coïncidence curieuse nous apprenions aussi qu'une de ses soeurs âgée de 40 ans venait d'être opérée d'un cancer thyroïdien à forme nodulaire, alors que le dosage des catécholamines urinaires a été normal chez elle. Déjà, lors de la première hospitalisation de Janvier 1964, l'étude de l'IRA avait montré sur les bords externes de chaque lobe, une image de défectuosité correspondant aux 2 nodules palpables.

La fraction II du Blanquet-Meyniet était très élevée (20% à la 24 ème H).

Nos études nous avaient appris aussi depuis l'ablation des 2 pheochromocytomes, la coexistence signalée d'un cancer thyroïdien que nous avons recherché par radiocinéma du haut oesophage et l'étude du métabolisme phosphocalcique. Certes, ces deux nodules thyroïdiens existaient, disait la malade, depuis son enfance, leur volume peu important ne s'était pas modifié. Ils n'entrainaient aucun signe de compression. Aucune adenopathie satellite n'était perceptible. La ponction biopsie à l'aiguille fine de chaque lobe n'avait montré aucune anomalie cellulaire. Les radiographies du goître ne révélaient pas l'existence franche de calcosphérites. Celles du squelette et des poumons étaient normales. Enfin, la malade, réticente, anxieuse, un peu agressive (et nous avions dans les mois précédents, mis les particularités de son psychisme sur le compte de l'hyperadrenalemie), comprenait mal nos inquiétudes. La thyroïdectomie pratiquement totale ne laissant qu'un mur postérieur de tissu thyroïdien, a cependant lieu le 21 Mai 1965, soit 14 mois après la surrénalectomie. Elle enlève dans chaque lobe le nodule qu'il contient.

Les suites opératoires ont été cette fois encore normales. En Décembre 1965 6 mois après cette deuxième opération, le métabolisme de base est normal, cholesterol 3 g/l, iode protidique 6,1 g/l. Une exploration fonctionnelle par le radioïsotope montre des taux de fixation à 31%, 47% (6 et 24 H).

Les trois fractions du B anquet-Meyniet, à la 24ème H, sont à 61%, 1,5%,37%.

La fraction II s'est donc effondrée. La scintigraphie montre un petit reliquat thyroïdien qui fixe l'isotope de façon homogène. Aucune fixation n'est décelée sur le squelette et les plages pulmonaires. Une radiothérapie de principe fut conseillée à la malade. L'épreuve d'hyperglycemie provoquée reste anormale : 1,16 g/l à jeun, puis 2,18 - 2,45 - 2,40 - 2,36 - 2,38 - 2,14 - 1,80 et 1,64 g/l à la 4ème H. L'acide vanillomandellique est à 2,75 mg dans les urines des 24 H. Et alors que depuis 15 jours, la malade a supprimé toute médication hormonale à visée substitutive, les 17 OH sont à 7,3 mg/24 H et les 17 CS à 8 mg le DHA 1 mg.

Nous avons demandé l'examen anatomo-pathologique de la glande thyroïde enlevée à JB HAZARD. Ses conclusions sont formelles :

La substance amyloïde est présente dans la tumeur. Il s'agit bien d'un carcinome medullaire localisé aux deux lobes du corps thyroïdien. Cette double localisation est celon lui exceptionnelle puisqu'il n'en a découvert lui même qu'un seul cas.

Conclusion : Carcinome medullaire de la glande thyroïde intéressant les deux lobes.

Cette très intéressante observation attira, une fois de plus l'attention sur l'association des pheochromocytomes avec le carcinome medullaire de la thyroïde décrit par HAZARD. Il faut noter que la bilatéralite considérée alors comme rare, s'avère actuellement exister dans environ 70 à 80% des cas au sein de ce syndrome. Notons également la longue survie de cette malade, élément qui caractérise également ce type de carcinome, comparé aux autres carcinomes desdifférentiés habituels avec lequel on pouvait le confondre. Au total donc, degré de malignité moindre.

Citons encore le cas particulier présenté par DECOUIX et MESMACQUER dans la revue LILLE médicale en 1971, qui à la particularité de montrer un syndrome de SIPPLE à deux. A savoir : Un pheochromocytome chez une jeune femme et découverte d'un carcinome médullaire thyroïdien chez sa jeune soeur, sans aucun autre antécédent familial.

On peut penser devant cette association à une double mutation génétique avec manifestation phenotypique incomplète.

Par cette observation, nous mettons l'accent sur le caractère frequemment familial (environ 80% des cas) de ce type de syndrome. Soulevant la notion d'hérédité et d'origine génétique.

Pour mieux illustrer ce caractère héréditaire et familial, voici rapportés quelques arbres généalogiques de grandes lignées familiales, dont plusieurs membres sont atteints de génération en génération.

1°) SAROSI et DOE qui présente essentiellement la première génération de la famille étudiée. Comprenant : 2 frères et une soeur soit :

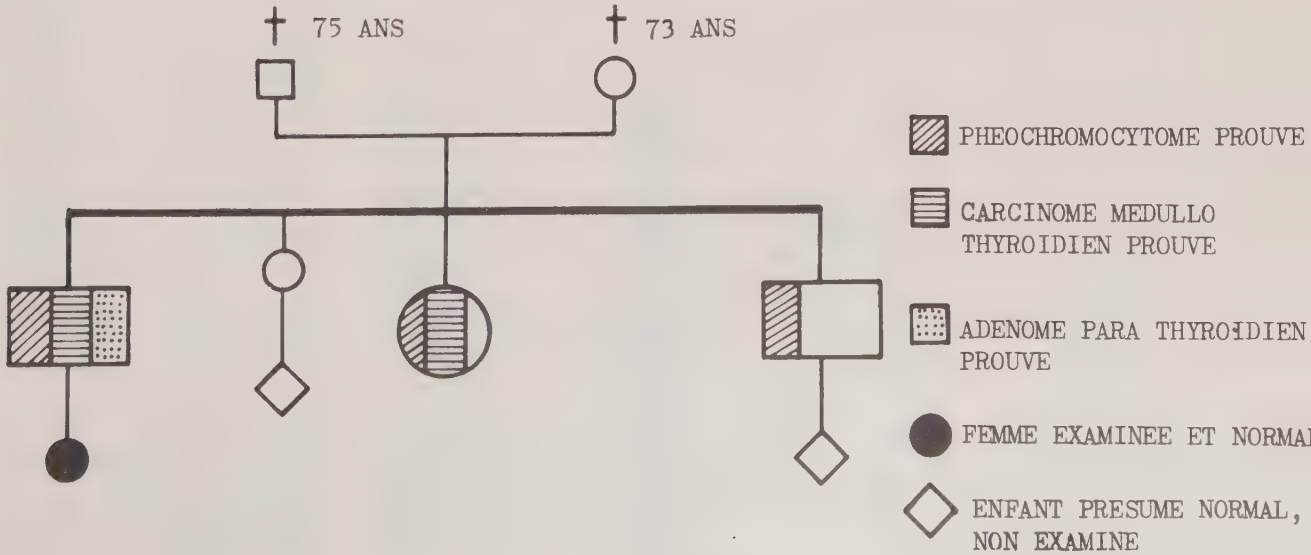
Un frère de 54 ans avec pheochromocytome bilatéral et récidivant + carcinome medullo thyroïdien à stroma amyloïde + des adenomes parathyroïdiens.

Une soeur de 43 ans avec carcinome thyroïdien de type medullaire opéré en 1958 + suspicion de pheochromocytome par la brutale poussée hypertensive de la tachycardie survenue pendant la thyroïdectomie et, entrainant la mort par collapsus. L'autopsie ayant été refusée, il ne put y avoir confirmation.

Un frère de 40 ans, opéré pour pheochromocytome.

Aucun renseignement malheureusement, ne fut obtenu sur les autres membres de cette famille.

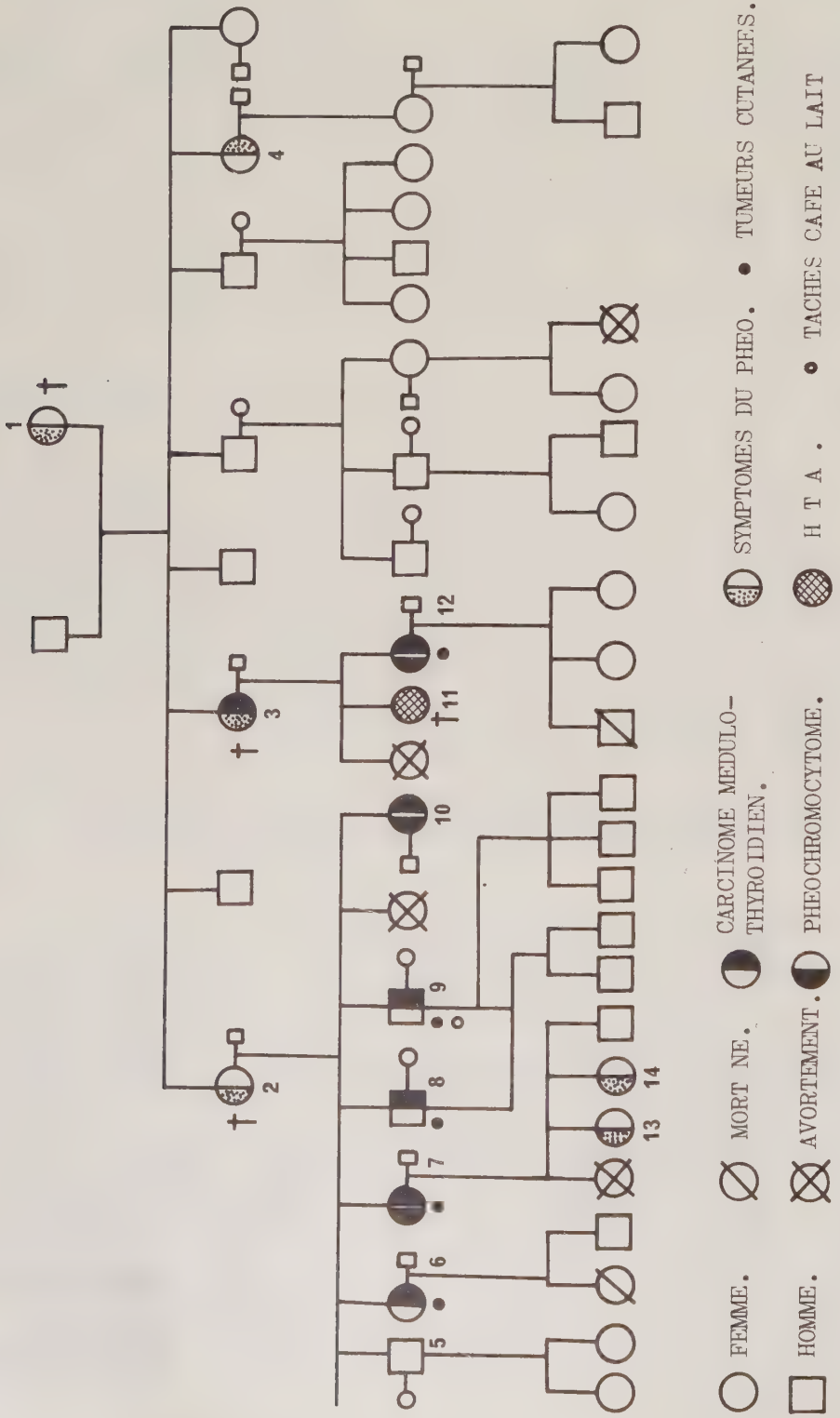
1) Génération de la famille présentée par SAROSI et DOE.



2) Arbre généalogique des principaux membres affectés sur les 150 éléments d'une famille étudiée par LJUNGBERG.

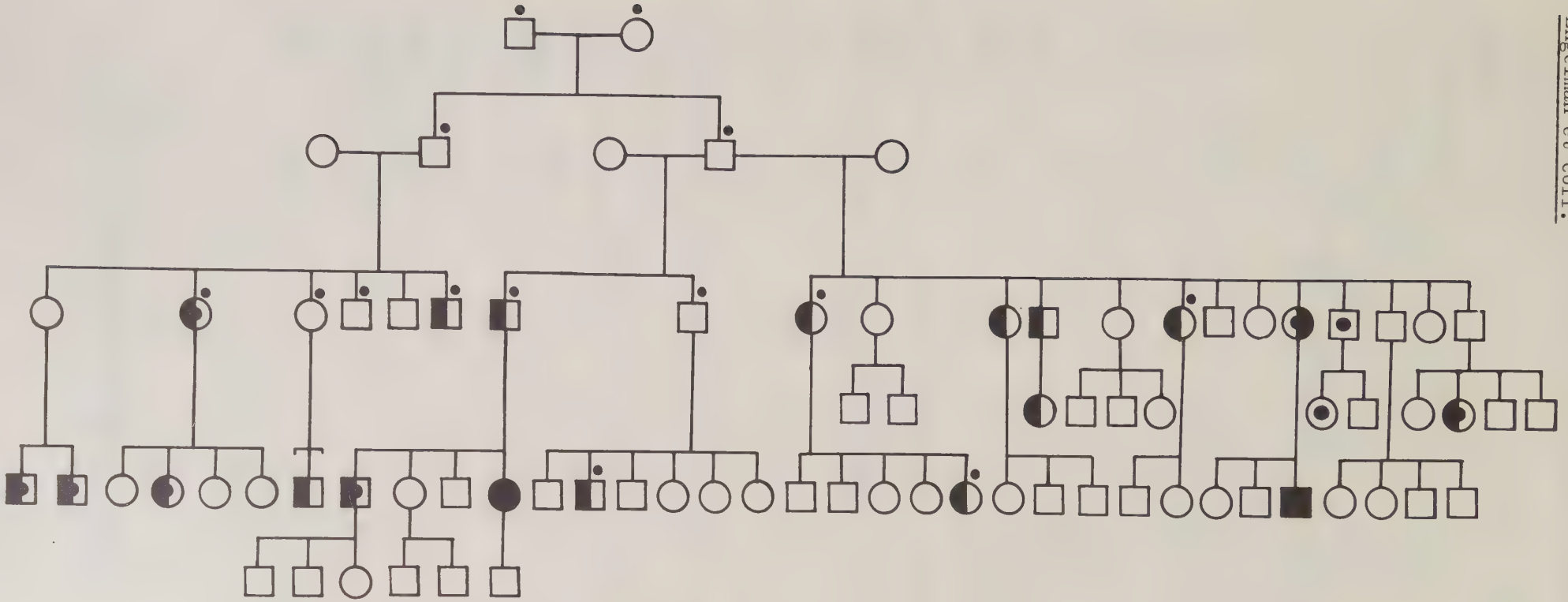
Bilan récapitulatif : 7 sujets avec carcinome medullaire thyroïdien
7 sujets avec suspicion de phéochromocytome
3 sujets avec phéochromocytome prouvé + CMT.

Les examens complémentaires donnent :
Fonction thyroïdienne normale, pas d'auto anticorps anti thyroïdien mis en évidence
Fonction parathyroïdienne normale
VMA, A, NA élevés chez 4 sujets.
Tests à la tyramine du phéochromocytome négatifs.
Le tout dans la même partie du pédigree : même grand-mère



ARBRE GENEALOGIQUE DE LA LIGNEE ETUDIEE PAR LJUNGBERG

3) Etude d'une parenté (14 personnes) affectée par W. J. Catalona M. D. Engelman et coll.



FEMME. HOMME. PHEOCHROMOCYTOME. HYPERTHYROÏDIE CARCINOME MÉDULAIRE. DÉCÉDÉ.

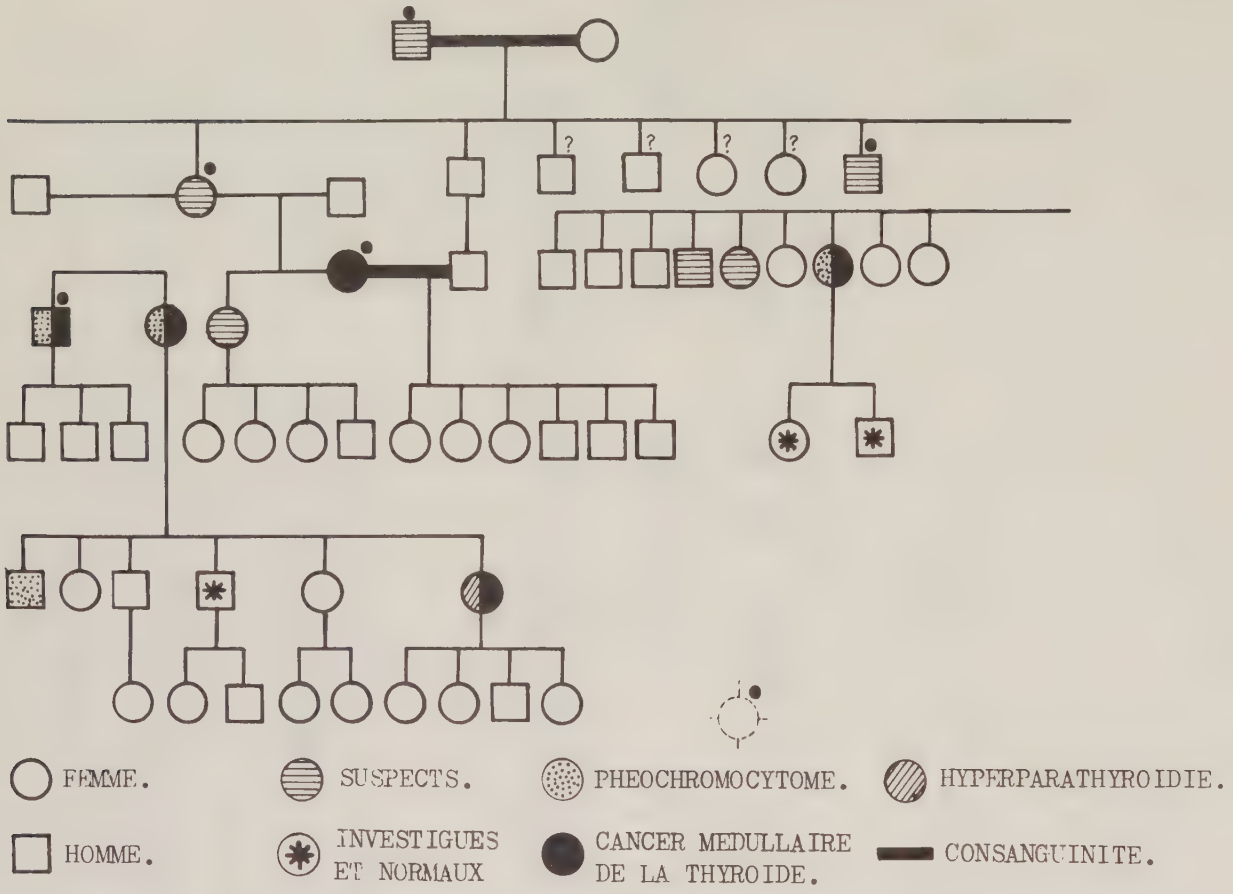
10 d'entre eux avaient un syndrome de SIPPLE (phéochromocytome + carcinome medullaire thyroïdien).

6 d'entre eux avaient un adénome ou une hyperplasie parathyroïdienne associée.

Le tout avec une grande incidence de bilatéralité dans le phéochromocytome et le carcinome thyroïdien, respectivement 70 et 92%.

Pas de mortalité liée au phéochromocytome mais 3 décès par l'atteinte thyroïdienne (80% de survie à 5 ans).

4) Famille étudiée par GARRIDO-RUSSO TREMBLAY et coll.



Les enfants des membres non affectés chez qui on ne possédait aucun renseignements médical ont été éliminés.

5) Etude d'une lignée familiale de 256 membres étudiée par KEISER en 1973.

Il y fut relevé : 25 cas de carcinome medullaire thyroïdien dont 21 cas bilatéraux apparus pour 17 d'emblée, 3 par récidive et un par autopsie.

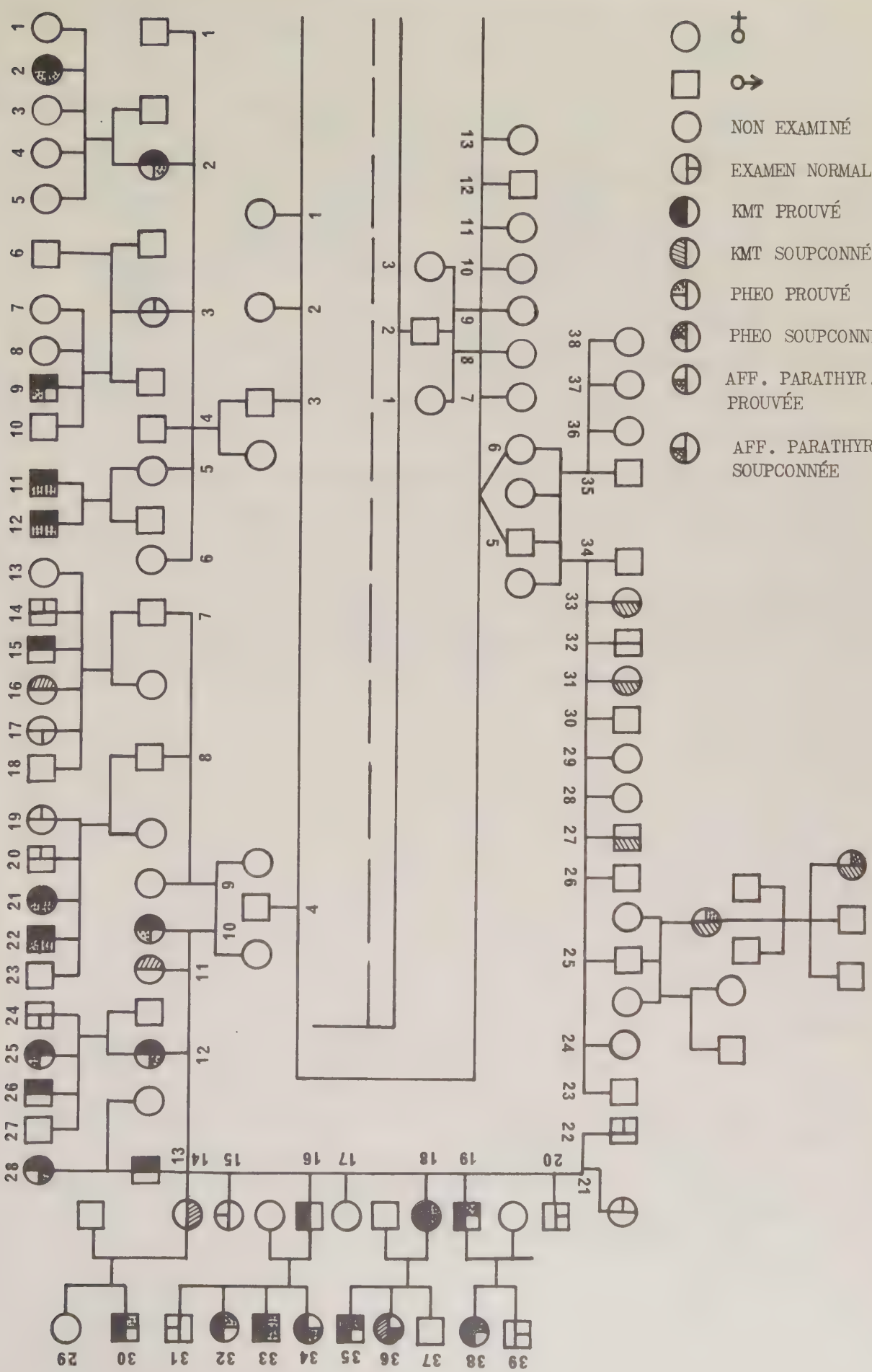
16 cas d'adénome, ou hyperplasie parathyroïdienne dont 6 touchant les trois parathyroïdes.

11 cas de phéochromocytome.

Notons encore que parmi les sujets avec affection parathyroïdienne 2 présentèrent une pseudo goutte et un, une pancréatite chronique (voir tableau).

L'étude de ces différents pédigrees, confirme l'hypothèse d'une transmission du syndrome, sur un mode autosomique dominant. La présence occasionnelle de générations sautées et l'existence de seulement l'un ou l'autre des néoplasmes chez quelques membres des familles étudiées et affectées, suggèrent, que comme dans d'autres transmissions autosomiques dominantes, les manifestations phenotypiques du gène défectueux, puissent être variables d'une génération à l'autre, d'un sujet à l'autre.

FAMILLE ETUDIEE PAR KEISER EN 1973



Extension aux nevromes muqueux multiples

Nous avons vu, que 20% des cas répertoriés, présentaient une extension de ce syndrome associant aux composants classiques, la présence de nevromes meuqueux multiples, prédominant à la muqueuse orale.

Tous ces cas se regroupent en 5 revues littéraires, parues de 1968 à 1972, et dont les auteurs sont respectivement :

1) GORLIN et SEDANO en 1968, qui présentèrent 17 cas (6 hommes et 11 femmes)

2) SHIMKE, WILLIAMS et coll. 1968, rapportèrent 3 cas de phéochromocytome plus carcinome medullo thyroïdien à stroma amyloïde, chez des sujets présentants des nevromes nuqueux multiples avec neurofibromatose.

3) Richard BARLETT et coll. 1971 dénotèrent 5 cas avec les composants propre au syndrome. 5 cas répartis en 3 générations d'une même famille : le père, 3 de ses enfants et 1 de ses petits enfants.

Le père mourut à 30 ans, peu d'éléments sur lui.

Ce fut lorsque la fille révéla un carcinome medullaire récidivant, que la suspicion de syndrome familial vint aux esprits.

Ces 5 cas présentèrent les mêmes lésions orales, dont une étude biopsique révéla un aspect histologique de nevrome. Notons aussi des déformations du squelette et une neurofibromatose.

Tableau récapitulatif de la symptomatologie des 5 cas

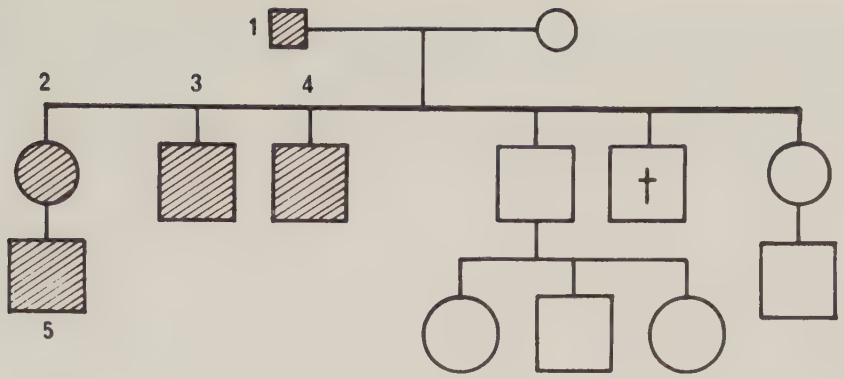
	1)Le père	2)Fille	3)Fils	4)Fils	5) Petit fils
Nevromes muqueux oraux	+	+	+	+	+
Carcinome medullo thyroïdien	-	+	+	+	-
Phéochromocytome	+	+	+	+	
Nevromes muqueux oculaires		+	+	+	+
Malformations du squelette	+	+	+	+	+
Ganglioneuromatose		+	+	+	+
Taches café au lait					+
Hypertrophie intestinale		+	+	+	+
Hyperparathyroïdie			+		
Diarrhée	+	+			
	DCD 30 Ans	DCD 27 ans	Vivant 37 ans	DCD 36 ans	Vivant 4 ans

Dans le même temps, furent surveillés les autres membres de la famille, soit en tout 253 personnes en 6 générations :

1 frère de ces sujets adultes, est mort dans l'enfance

1 autre frère et ses 3 enfants ainsi qu'1 soeur et son fils apparurent comme sains.

Il ne fut pas retrouvé d'autre cas.



4) BAUM, ADLER en Mai 1972, GORLIN et MIRKIN en Juillet 1972, ajoutèrent respectivement chacun un cas pour illustrer cette association du syndrome de SIPPLE et du syndrome nevromes muqueux multiples. Une description et étude de ce syndrome sera faite ultérieurement.

Au total, donc 145 cas répertoriés, dont certains, nous le verrons ultérieurement associaient aux composants typiques, d'autres néoplasies (adenome hypophysaire, carcinome bilatéral des glandes mammaires, ou encore syndrome myopathique) dont le caractère fortuit fut discuté.

PRESENTATION D'UNE OBSERVATION NOUVELLE.

Monsieur Jean Claude L., né en Octobre 1934, employé au CHR d'AURILLAC, marié, 2 enfants, fut adressé en Décembre 1972, par son médecin traitant (Dr. GUIDICELLI) au Professeur d'ALLAINE (CHIR. IV) à l'hôpital Broussais pour hypertension paroxystique. Le malade fut hospitalisé, pour les investigations cliniques, biologiques et diagnostiques, dans le service de médecine du Professeur TCHERDAKOFF.

Antécédents personnels :

En 1957, âgé de 23 ans, et après 23 mois de service, dont 18 mois en A. F. N. il fut hospitalisé à l'hôpital militaire de TUNIS, puis après une permission de 45 jours, pour convalescence à l'hôpital militaire d'instruction des Genettes à LYON, pour "adenome thyroïdien" du lobe gauche, sans signe de thyreotoxicose vraie.

A l'examen, il aurait été noté :
- Une gêne à la déglutition des solides et liquides.
- Pas de gêne respiratoire
- Un amaigrissement de 4 kg en quatre mois, avec diarrhée importante
- Des palpitations, et à l'examen cardio-vasculaire : Des bruits du coeur normaux, un pouls à 84 et une TA de 13/8 mmHg
- L'examen neurologique : pas de tremblement des extrimités, réflexes présents, voire un peu vifs.
- Sur le plan digestif, en dehors de la diarrhée, l'examen fut négatif (foie - rate = 0)
- Les examens respiratoires et uro-génitaux furent normaux.

Par contre, à la palpation du cou, il aurait été trouvé un goître parenchymateux déformant le côté gauche et dont le pôle supérieur se serait situé au niveau d'un plan horizontal passant par le cartilage thyroïde, et le pôle inférieur, peu senti, disparaitrait dans la région retro-claviculaire gauche.

Il fut pratiqué un bilan biologique (métabolisme basal, cholestérolémie, coproculture, glycémie), dont nous ne possédons pas les résultats.

Jean Claude L. fut transféré en chirurgie le 4 Septembre 1957. Il subit là : Une laryngoscopie qui montra semble t-il, une motricité laryngée normale.

Un transit oesophagien qui révéla une déviation droite de l'oesophage cervical.

L'intervention eut lieu le 15 Septembre 1957.

Il fut pratiqué une thyroïdectomie unilatérale gauche et subtotale en vue d'une étude anatomo-pathologique. Celle-ci montra l'existence d'un cancer medullaire de la thyroïde (lobe gauche).

Compte rendu anatomo-pathologique de 1957 :

"A côté d'une portion de corps thyroïde de structure absolument normale, on observe un processus tumoral encapsulé, constitué par des formations trabéculaires où se différencient parfois, des acinis remplis de colloïde peu acidophile. L'ensemble revêt le type de l'adenome trabeculaire. Quelques mitoses sont visibles, mais surtout des formations épithéliales à l'intérieur des lacs lymphatiques. Ce fait entraine de très sérieuses réserves sur le plan pronostic". Il semble cependant que tout se passa bien dès lors jusqu'à 1972.

Histoire actuelle :

1°) Première admission de Décembre 1972 pour HTA paroxystique.

Depuis environ un an, le malade se plaignait de malaises avec lipothymie, striction thoracique plus impression de "coeur battant fort", sueurs modérées, pâleurs. La fréquence s'accrue et, il y a environ 3 ou 4 mois, survenue de ces malaises tous les jours, vers 10 H 30. Depuis à nouveau plus espacés et sans horaire.

La pression artérielle prise trois fois pendant ces malaises fut à 180 mmHg pour la systolique dans deux cas et 200/120 mmHg une autre fois. En dehors des malaises la TA était normale.

Sur le plan symptomatologie fonctionnelle : Il fut noté de rares céphalées toujours modérées, et une discrète dyspnée d'effort inchiffrable.

Examen clinique :

- poids : 83,800 Kg, taille 187 cm
- TA : 130/75 mmHg prise couché
  105/80 mmHg prise debout
- l'ensemble de l'examen clinique fut négatif.

Bilan biologique :

- urée sanguine : 0,25 g/l, créatinémie : 8 mg/l
  protéinurie : 0 puis 3 g puis à nouveau 0 g/l d'urine
- HLM : normaux et urocultures négatives
- FO normal avec TAR = 76
- ECG : normal, sokolov à 30, rythme à 58/mn
- NFS : Gr 5.150 000 Hb : 17,8 g
  Gb et plaquettes : résultats normaux

Eléments positifs :

Test d'hyperglycémie provoquée : résultats compatibles avec un diabète biologique (GI 1,85 g, G2 1,20 g)
Dosages des V. M. A. : entre 28,95 et 54,10 mg, dosages effectués sur les urines des 24 Heures.
Noradrenaline urinaire : entre 450 et 1206 ug/24 H
Adrenaline urinaire : de 234 à 640 ug/24 H
Bilan phospho-calcique et urique normal

Bilan radiologique :

U. I. V. : donna la possibilité de soupçonner la présence d'une tumeur surrénalienne gauche, en raison d'un abaissement du rein correspondant.

Artériographie rénale : montra une tumeur surrénalienne gauche, presque certaine. Une tumeur surrénalienne droite, très probable, bien que ces deux tumeurs ne soient que très peu vascularisées. Le 19 Décembre 1972, un test au sulpiride fut tellement positif, qu'il nécessita l'administration à deux reprises de Regitine.

Le diagnostic de pheochromocytome bilatéral fut donc fait, et le malade fut opéré le 26 Décembre 1972.

Prémédication 48 heures avant par 100 mg/jour de cortisone.

Il fut pratiqué l'ablation de 3 pheochromocytomes, par surrénalectomie-totale à gauche et subtotale à droite. Plus splenectomie.

-Ablation d'une tumeur surrénalienne gauche de 3 cm de diamètre :
Poids : 69 g
Noradrenaline : 6,6 mg/g de tissu tumoral
Adrenaline : 0

-Ablation de 2 tumeurs à droite, l'une occupant le pôle inférieur de la surrénale, l'autre, au-dessus, mais laissant indemne le pôle supérieur.

Ce pôle supérieur fut laissé en place.

1) Poids : 37 g
   Noradrenaline 1,4 mg/g de tissu tumoral
   Adrenaline 4,8 mg/g " " "

2) Poids : 13 g
   Noradrenaline 5,9 mg/g de tissu tumoral
   Adrenaline 5,1 mg/g " " "

Il fut vérifié l'abscence de métastase au foie et le long de l'axe aorto-iliaque. Une splenectomie dut être pratiquée, la rate ayant été éraillée au cours des manoeuvres de dissection et traction.

Les suites opératoires furent perturbées par une phlébite grave, survenue lors du passage de l'héparine aux anti-coagulants de type coumarinique. Les signes n'ont cédé qu'à la reprise du traitement héparinique associé à un traitement anti-inflammatoire (indométacine). Les choses sont peu à peu rentrées dans l'ordre, mais le malade restait fatigué. Fatigue qui fut attribuée au fait que le moignon surrénalien laissé en place, ne pouvait assurer une sécrétion suffisante, vraissemblablement par un défaut de vascularisation.

L'opothérapie surrénalienne fut alors poursuivie, puis augmentée à 25 puis 30 mg d'hydrocortisone/jour.

Sur le plan pheochromocytome proprement, les suites opératoires furent très satisfaisantes :

TA environ 130/80 mmHg avec disparition des poussées paroxystiques.

Baisse des valeurs de V. M. A. à la normale, avec cependant une poussée à 8,95 mg/24 H.

Le taux de noradrénaline resta, par contre, un peu supérieur à la normale (environ 150 gammas/24 H), mais se normalisa à 88 le 26 Janvier (1 mois plus tard).

Le taux d'adrénaline descendit immédiatement à pratiquement 0.

L'hyperglycémie provoquée montra une amélioration avec G1 = 1,85 g et G2 = 1,05 g.

Le malade sortit le 10 Février 1973, en bon état général.

La lenteur du retour à la stricte normale des éliminations hormonales pouvait faire émettre une petite réserve quant à la possibilité d'une localisation ou d'une métastase laissée en place, mais cela sembla peu probable. Néanmoins, la surveillance fut poursuivie et M. L. devait revenir tous les 6 mois pour un bilan de contrôle.

Traitement à la sortie :
35 mg d'hydrocortisone plus 1 injection de syncortyl 5/semaine.

2°) Deuxième hospitalisation pour bilan de contrôle du 17 au 21 Juillet 1973

Le malade se plaignait de vertiges, fatigue, malaises, gêne respiratoire.
Examen clinique :

Dyspnée d'effort modérée, inchiffrable. Léger oedème de la cheville gauche (sequelle de la phlebo-thrombose).
Depuis sa sortie, le malade avait repris 13 Kg.
A noter, une grande anxiété et émotivité.
TA : 130/90 mmHg couché
     130/95 mmHg debout

Rythme cardiaque : 68 /mn
Excellent aspect général

Bilan biologique :

- Urée sanguine 0,25 - Créatinémie 14 mg avec cléarence à 85 ml - Protéinurie 0
- HLM, uroculture normales
- FO normal, TAR 26 à 29 - ECG normal, sokolov à 18
- Ionosanguin urinaire normal
- Bilan phosphocalcique et urique normal
- Hyperglycémie provoquée normale (GL = 1,15 g G2 = 1 g)
- Cortisolémie = 3 gammas/100 - 17 ceto stéroïdes = 3,5 mg/24 H
  17 OH stéroïdes = 5,65 mg/24 H, soit pour les deux à la limite inférieure de la normale
- Quant aux dosages et études du métabolisme des catécholamines, tous les résultats, furent strictement normaux, permettant d'exclure une récidive de phéochromocytome ou la persistance d'un foyer néoplasique.

On augmenta un peu son traitement : 40 mg/24 H d'hydrocortisone + 1 injection de syncortyl IM/semaine + 4 g de Na Cl régime.
Un nouveau bilan devait être fait en Février 1974.

Antécédents familiaux :

Marié, deux enfants : 1 fils de 6 ans, une fille de 10 ans, les deux bien portants. Son père, 65 ans, est en bonne santé.
Mais sa mère, Mme Henriette L. fut opérée le 16 Octobre 1945 pour un goître. Il fut pratiqué une thyroïdectomie large. L'examen histologique pratiqué par le Dr. DUPERRAT, porte le commentaire suivant :

"Alors que le diagnostic de malignité d'une tumeur thyroïdienne constitue un des problème les plus délicats de l'histologie, dans cette coupe d'un caractère rarement exceptionnel, la nature néoplasique est évidente. En effet, le tissu thyroïdien normal a complètement disparu et il est remplacé par une prolifération anarchique de noyaux cellulaires pleins, faits d'éléments très polymorphes, tantôt polyédriques, tantôt allongés et fusiformes. Un caractère commun à tous ces noyaux, est leur richesse extrême en monstruosités cellulaires.

Conclusion : La nature d'épithélioma très malin est certaine, santionnée par la présence de nombreuses embolies intravasculaires".

Il semblerait que Madame L. ne soit pas décédée des suite de cette intervention. Elle serait décédée plus tard, d'un cancer du sein, dont nous n'avons malheureusement aucun renseignement.

Les coupes de cancer thyroïdien furent revues par le service d'anatomopathologie (Dr. CAMILIENI) et il fut conclu pour le fils et la mère au diagnostic de "carcinome médullaire à stroma amyloïde". Compte rendu anatomopathologique des coupes de J. C. L.

La prolifération tumorale est constituée de plages massives, formées de cellules polygonales ou fusiformes, associées à des territoires de distribution nettement trabéculaires.
On note, une assez importante irrégularité nucléaire sans monstruosité. Le stroma est dans l'ensemble assez grêle, soulignant les travées ou les nodules tumoraux, montrant par endroit des travées conjonctives plus épaisses occupées par des dépôts eosinophiles.
Certains vaisseaux montrent dans leur paroi, des dépôts analogues.

Les colorations électives (métachromasie du violet de PARIS, thioflavinique en fluorescence et rouge CONGO en lumière polarisée), caractérisent les dépôts comme : amyloïde.

Compte rendu anatomo-pathologique des coupes de Mme L.

La totalité des prélèvements est occupée par une prolifération tumorale tantôt dense et lobulée, tantôt trabé culaire constituée de cellules cubiques ou polygonales de taille inégale. Le cytoplasme est parfois clair, mais ailleurs plus dense, granité, basophile.

Les noyaux sont souvent irréguliers et fortement nucléolés avec par endroits de véritables monstruosités nucléaires. Le fait essentiel réside dans l'aspect du stroma, qui est dans certains territoires, grêle, hypervascularisé de type endocrinoïde, mais est ailleurs constitué par de larges plages amorphes, fortement éosinophiles. On y reconnait d'assez nombreux vaisseaux, eux mêmes cernés par des dépôts éosinophiles. Les colorations électives caractérisèrent les dépôts comme amyloïdes.

Au total donc, deux carcinomes à stroma amyloïde. Les coupes du fils révélant moins d'inégalité, moins d'amylose que celles de la mère.

Nous nous trouvons donc bien devant un syndrome de SIPPLE typique avec son caractère familial héréditaire. Notons de plus, que notre sujet J. C. L. a actuellement survécu 17 ans après exérèse de ce cancer. Il semble donc que ce carcinome ait une évolution plus lente que toutes les autres tumeurs malignes thyroïdiennes.

Notons encore, que le phéochromocytome est apparu à 38 ans (soit 15 ans après la tumeur thyroïdienne), qu'il fut multiple et bilatéral. Qu'il se caractérisa sur le plan clinique par une symptomatologie typique de phéochromocytome sans particularité, sur le plan biologique. Insistons sur l'importance pour le diagnostic des dosages des catécholamines, VMA, et test d'hyperglycémie provoquée (courbe de type diabète biologique, qui revient à la normale après intervention).

Enfin, rappelons le problème posé par la surrénalectomie partielle, du fait d'un retard à la normalisation du taux de noradrénaline. Dans ce cas, en effet, plane le risque pour le pronostic d'une récidive ou surtout d'un foyer néoplasique résiduel dans le tissu apparemment sain, laissé en place. Nous verrons dans notre étude de synthèse ultérieure, que tous ces points sont des éléments caractéristiques du syndrome.

ETUDE DESCRIPTIVE DES COMPOSANTS PRINCIPAUX DU SYNDROME DE SIPPLE

A) LE PHEOCHROMOCYTOME

Il s'agit d'une prolifération néoplasique des cellules chromaffines de la médullo surrénale.

90 sur les 145 sujets rapportés dans la littérature mondiale, comme affectés d'un syndrome de SIPPLE complet ou incomplet, avaient un pheochromocytome. Soit environ 76%. Sur ces 90 cas, 60% étaient familiaux (contre 46% de cas familiaux relevés par NOUROK en 1964), et de plus 80%, furent notés être associés avec un carcinome médullaire de la thyroïde. Remarquons que chez les sujets cumulant ces deux néoplasies, le pourcentage de cas familiaux atteints = 75%.

L'âge moyen d'apparition de cette tumeur, au sein du syndrome, est sensiblement voisin de celui du pheochromocytome isolé ; c'est à dire entre 25 et 30 ans.

Il semble par contre, qu'un intervalle de temps assez long s'écoule entre l'apparition des premiers éléments symptomatologiques et le moment du diagnostic confirmé. Cet intervalle varie de quelques mois à 10 ans, voire 20 ans dans un cas, où un tableau pseudo basedowien orienta sur la sphère thyroïdienne, à tort.

En moyenne sur les 145 cas répertoriés, le temps d'attente diagnostique est de 6 ans. Compte tenu des progrès du diagnostic biologique dans ce domaine, et de la meilleure connaissance du syndrome, en particulier de son caractère héréditaire, ce temps mort semble actuellement considérablement restreint (dans notre cas rapporté, la preuve fut faite moins d'un an après les toutes premières manifestations cliniques, en sachant bien sur, que persiste le temps de latence pendant lequel le sujet ne consulte pas, et que ce temps est très variable).

L'étude des 72 sujets décrits avec précision révèle, que dans 75% des cas, le diagnostic fut clinico-biologique, contre 23% post mortem et 2% seulement par déduction après découverte d'un syndrome de SIPPLE, chez un ou plusieurs parents proches.

L'étude de la symptomatologie ne montre guère de différence avec le tableau typique du phéochromocytome isolé. Il se traduit le plus souvent par une hypertension artérielle, qui peut être continue ou labile, parfois véritables crises ou "attaques" de durée en général brève, mais pouvant entrainer des collapsus cardio-vasculaires. Citons encore les signes accompagnateurs à savoir, surtout sueurs profuses, diarrhée, céphalées, palpitations, faiblesse, nausées, dyspnée, pâleur des extrèmités plus paresthésies, voire encore flatulence, gêne et même possibilité de crampes abdominales.

Notre bilan récapitulatif montre que dans 50% des cas s'associent :
céphalées, palpitations et sueurs profuses.

Que l'hypertension ne fut retrouvée que dans 70% des cas, et que chez ces sujets hypertendus, seuls 24% avaient une hypertension continue contre 76% discontinue.

Que 20% des sujets présentaient le particulier syndrome basedowiforme clinique, simulant parfaitement l'hyperthyroïdie pure sans signes diencephaliques, mais contrastant avec une étude de la fonction thyroïdienne normale, sauf, une élévation du métabolisme basal (due probablement aux catécholamines).

Notons encore, trois cas révélés en post mortem après choc cardio vasculaire, sans signe préalablement notés, et surtout, que environ 7% des pheochromocytomes furent asymptomatiques.

Les dosages des catécholamines ne furent pratiqués, ou du moins précisés par l'auteur, que pour 26 de ces sujets. Les résultats donnent une élévation des catécholamines urinaires ou plasmatiques dans 75% des cas. Elévations très variables s'étalant pour les catécholamines urinaires des 24 H de : 273 ug/24 H à 7084 ug/24 H avec une prédominance noradrenalinique semble t-il.

Les tumeurs : Elles sont souvent multiples et, fréquemment bilatérales, surtout quand elles sont associées au carcinome medullo thyroïdien.

D'après WILLIAM : Le phéochromocytome seul serait bilatéral dans 10% des cas sporadiques et 40% des cas familiaux.

Dans notre étude le phéochromocytome, au sein du syndrome, est bilatéral dans 65% des cas sporadiques et 75% des cas familiaux.
LJUNGBERG en 1967, parlait déjà d'une bilatéralite dans 70%.

Cette localisation bilatérale peut se faire, soit en un temps, c'est le cas pour 48% (dont notre nouveau cas rapporté), soit en deux temps, l'intervalle libre entre les deux diagnostics successifs pouvant aller de 3 mois (minimum constaté) à 18 ans : La moyenne étant de 6 ans.

Notre statistique sur ce point se rapproche de celle présentée par KEISER et coll. en 1973. Citons encore 3 cas de récidives homolatérales, après surrénalectomie partielle respectivement à 10 ans, 1 an et 14 ans.

Il s'agit de tumeurs à cellules chromaffines, dont le siège est essentiellement medullo surrénalien (1 cas localisé dans une surrénale accessoire, rapporté par LJUNGBERG).

Leur taille varie de quelques mm à quelques cm de diamètre, les comparaisons de repère allant de l'oeuf de pigeon, à l'orange, le plus souvent. Le poids maximum observé fut de : 355 g, répartis en deux tumeurs bilatérales respectivement de 250 g à gauche et 105 g à droite.

Il serait tentant d'envisager une corrélation entre la taille des tumeurs au moment de l'intervention et le temps d'attente du diagnostic, depuis les premiers symptômes. Mais, plusieurs cas ne semblent pas répondre à cette hypothèse.

Soit trois exemples :

1°) Sujet dont le diagnostic depheochromocytome fut fait 13 mois apparemment après les premiers symptômes signalés, c'est le cas présenté par LIMA, 1971 : Les tumeurs furent de :
250 g à gauche et 105 g à droite, soit comme nous l'avons déjà vu, total de 355 g.

2°) Observation de SIPPLE, 1961 :
Temps de diagnostic : 6 ans - poids des tumeurs :
68 g à gauche et 58 g à droite, total de 126 g.

3°) Observation de NOUROK, 1964 :
Sujet diagnostiqué 9 ans après le début présumé.
Poids : 20 g à gauche et 175 g à droite, total de 195g.

Nous savons d'autre part, que la symptomatologie du phéochromocytome est liée à une élévation du taux des catécholamines circulantes. Or, il a été montré que cette libération en catécholamines est inversement proportionnelle à la taille du néoplasme médullo-surrénalien ; les plus grosses tumeurs ayant un "turn over" plus lent, donc une libération plus faible que les petites. Les 7% de phéochromocytomes asymptomatiques avaient tout de même une élévation du taux des catécholamines tissulaires, malheureusement, les catécholamines urinaires ou plasmatiques ne furent pas dosées, la découverte étant le plus souvent fortuite ou post mortem.

Sur le plan anatomo-pathologique, ces tumeurs sont brun noires lorsqu'elles sont de grande taille, et grises, si petites. Les descriptions histologiques qui en furent faites, comparables à celle de notre nouveau cas, sont en ces termes :

Tumeurs formées de bandes ou nids de cellules polyedriques (pour la plupart), ovoïdes (pour KEISER), séparées par de fins septas fibro vasculaires. Le cytoplasme est abondant, finement granulé et basophile. Les noyaux varient considérablement en taille. L'immersion de la tumeur dans une solution de bichromate donne une coloration brun noire.

Les réactions argentaffines, argyrophiles ou chromatoffines, furent uniformément positives. Pas de dépôt d'amylose ce qui les différencie des carcinomes medullo thyroïdiens. KEISER, par contre se référant à la classification des carcinomes medullo thyroïdiens, en type cellulaire, intermédiaire et fibrotique, a noté quelques similitudes histologiques entre les descriptions des 6 pheochromocytomes qu'il étudia et le carcinome medullaire de type cellulaire.

Létude au m croscope électronique pratiquée par HUANG, montra l'existence de granules de sécrétion caractéristiques de 130 à 320 mu de diamètre limitées par une fine membrane de 45 à 65 Å. Les granules contiennent des particules assez grossières et denses aux électrons, et un "corps" inconstant solitaire et dense. Quelques unes d'entre elles, apparurent vides avec disparition de la membrane limitrophe. Ces éléments correspondent à la sécrétion adrenaline et noradrenalinique.

B) LE CARCINOME THYROIDIEN DANS LE SYNDROME DE SIPPLE.

Notre étude rétrospective de la littérature a recensé 124 cas avec cancer thyroïdien soit 85% des sujets. 76% appartenaient à des lignées familiales affectées.

Le type de ce cancer fut défini comme :
"carcinome medullaire à stroma amyloïde"

Ce carcinome medullo thyroïdien constiturait environ 3,5 à 6,5% de tous les cancers thyroïdiens (selon WOOLNER et coll.).

Son identification précise ne remonte qu'à la date fort récente de 1959, où J. B. HAZARD et coll., ont reconnu et décrit pour la première fois ce type de cancer. Ils lui donnèrent ce nom de carcinome medullaire, tandis qu'il fut rapporté sous les termes de "cancer solide à stroma amyloïde" par WOOLNER et coll.

Sa description typique serait classiquement :

Tumeur ronde nettement circonscrite, pouvant atteindre 6 à 10 cm de diamètre, avec un aspect blanc jaunâtre et solide sur la tranche de section. (Il fut rapporté en tout environ 350 à 400 cas de carcinome medullaire principalement aux U. S. A. et pays Anglo saxons).

Souvent très précoce, le carcinome peut apparaitre dès l'enfance (un cas diagnostiqué à 4 ans par suspicion) mais, le plus souvent n'est diagnostiqué qu'entre la 2ème et la 3ème décennie.

Sur les 114 sujets présentant l'association (pheochromocytome, cancer thyroïdien) 95% furent de type carcinome medullaire. Les 5% autres ayant été diagnostiqués avant 1959. On peut donc dire qu'au sein du syndrome, le cancer thyroïdien est specifiquement du type carcinome medullaire. Sur un plan très général, il semble que seul un faible pourcentage de sujets avec carcinome medullo thyroïdien, présentent un pheochromocytome associé. WILLIAM, parle de seulement 3% des cas.

C'est d'autre part, le seul cancer thyroïdien à incidence familiale (nous avons vu 76% de cas familiaux).

Sur le plan symptomatologique, la diarrhée incoercible répartie dans tout le nycthémère, souvent considérée comme caractéristique de ce type de cancer, ne fut retrouvée par IBANEZ que dans 30% des cas (étude portant sur 53 sujets). Seulement chez 10% du nombre total de sujets, avec l'association, repris dans la littérature.

Tout comme le pheochromocytome, le carcinome medullaire thyroïdien au sein du syndrome, présente une bilatéralite dans au moins 70% des cas. Soit d'emblée (75%) soit par récidive. Sa répartition dans l'un ou l'autre lobe est à peu près égale. L'atteinte des deux lobes contenant fréquemment multiples nodules tumoraux, bien que des masses uniques et plus larges furent vues.

Les critères diagnostiques chez nos 124 sujets se répartissent ainsi :
- Pour 36% , par découverte d'un nodule thyroïdien
- Pour 20%, par découverte d'un goître
- Pour 14%, sur la symptomatologie (diarrhée, vomissements, amaigrissement, etc.) dans 50% des cas, cette symptomatologie révélatrice était en fait, liée à un pheochromocytome qui ne sera diagnostiqué, que devant la persistance des signes cliniques après thyroïdectomie totale.
  (tableau basedowiforme du pheochromocytome)

- Pour 21% par autopsie dont 7% fortuite
- Enfin pour 2% par déduction dans un cadre d'atteinte familiale.

Le siège des foyers néoplasiques fut caractéristiquement localisé au sommet ou tiers moyen des lobes.

La description histologique pourrait être formulée typiquement comme suit : (d'après WELTI et MULLER 1968)

Macroscopiquement : La tumeur, de structure non folliculaire se caractérise par son polymorphisme cellulaire, l'importance de son stroma et l'existence d'une substance amorphe amyloïde. Les cellules de formes et de tailles variables : petites et rondes ; polyedriques, fusiformes, peuvent évoquer le carcinome de la vessie à épithelium de transition, la tumeur carcinoïde, l'insulinome pancreatique ou le carcinome anaplasique à cellules fusiformes de la thyroïde. Elles sont agencées en groupes cellulaires compacts, en larges travées ou en nappes séparées par un stroma dense et peu cellulaire contenant l'amyloïde. Cette dernière est disposée, entrainées, allongées ou en mottes globulaires. Par endroits le stroma devient si important, que les cellules tumorales ne forment plus que des ilots isolés. On retrouve parfois, des images en rosettes ou en palissades.
Des aspects pseudo papillaires dus à une dissociation artificielle des tissus peuvent apparaitre. Des zones calcifiées dans le stroma sont assez fréquentes. La tendance à l'invasion vasculaire est faible. Les mitoses, de même que les monstruosités nucléaires sont rares.

Enfin, précisons que dans la classification actuelle de l'union internationale contre le cancer, le carcinome medullaire thyroïdien entre dans le groupe n° 3, groupe comprenant également toutes les tumeurs thyroïdiennes malignes à l'exception des carcinomes anaplasiques, organoïdes et papillaires.

Pour clarifier et mieux comprendre les aspects polymorphiques des carcinomes medullaires, KEISER 1973, les subclassifia en types cellulaires, intermédiaires et fibrotiques.

1°) Tumeurs de type cellulaire.
Trouvés dans 4/23 cas soit 17% des sujets étudiés par KEISER et coll. Dans 15% des sujets pris dans la littérature avec description histologique précise.

Elles se caractérisent comme composées de multiples nids de cellules néoplasiques ovoïdes ou en forme de fuseau séparées par un fin septa fibro vasculaire. Ces tumeurs furent virtuellement dénuées de tissu connecteur et le stroma ne contenait que quelques petits dépôts amyloïdes.

2°) Tumeurs de type intermédiaire.
39% dans la statistique de KEISER. 45% dans la présente statistique. Les nids néoplasiques y sont fréquemment séparés par de larges bandes de tissu fibreux et contenant un vaste stroma total, riche en amylose.

3°) Tumeurs de type fibrotique.
$\simeq$ 44% pour KEISER, $\simeq$ 40% pour nous. Se caractérisent par le remplacement de 50% ou plus de la portion centrale des nodules tumoraux, par un stroma acellulaire qui contiendrait fréquemment de larges aires de calcification. Nos résultats étant fonction de la valeur des descriptions An. Path.
Au total donc, les dépôts amyloïdes sont surtout importants dans le type intermédiaire ou fibrotique, se localisant d'une part, dans les nids cellulaires, d'autre part dans le tissu connecteur du stroma.

Tandis que le type cellulaire se caractériserait par la présence de multiples foyers neoplasiques microscopiques dans le parenchyme thyroïdien normal.

Ce fait, associé au caractère bilatéral et à la fréquence des nodules multiples dans chaque lobe, constituerait une preuve de l'origine multicentrique du carcinome thyroïdien.

KEISER montra également l'existence d'une correlation entre le type histologique de la tumeur et des éléments clinico pathologiques : en particulier, l'âge et le temps libre entre les débuts de la symptomatologie et l'intervention chirurgicale. Le type étant préférentiellement cellulaire, chez les sujets jeunes, moins de 27 ans, et opérés promptement après les premiers symptômes. Tandis que 16/18 sujets trouvés par KEISER comme ayant des tumeurs de type intermédiaire avaient plus de 29 ans au moment de l'opération et furent opérés au moins 3 ans après la détection clinique d'une masse thyroïdienne. Ils présentèrent d'autre part, des métastases ganglionnaires et une masse tumorale de plus gros diamètre.

KEISER suggère que le mode histologique reflète la longueur du temps, pendant laquelle la néoplasie a grossi avant l'intervention chirurgicale. L'amylose et la fibrose seraient donc, les fruits d'une maturation tumorale, parallèlement aux métastases.

Ces métastases sont relativement fréquentes, retrouvées dans 45% des cas relevés dans la littérature. Pourcentage pouvant être inférieur à la réalité, leur présence ou absence n'étant pas précisée chez environ 24 sujets. Elles caractérisent le carcinome medullaire thyroïdien par le fait que 50% de ces métastases touchent les ganglions lymphatiques, principalement cervicaux et médiastinaux et que ces nodules tumoraux présentent un stroma amyloïde.

Les autres localisations métastatiques rencontrées chez les 45 personnes où ces éléments furent décrits sont :

1°) Métastases hépatiques : 19 cas, soit 40%
2°) Métastases pulmonaires, environ 20%
3°) Métastases rate, 8%, os 20%
4°) Notons encore 1 cas de métastase au cerveau, 1 cas au pancréas et ovaires et 1 cas à la trachée.

Enfin ces métastases furent multiples avec une fréquence d'au moins 35%.

Autre caractéristique de ce type de cancer : sa lenteur évolutive. Ce qui l'oppose au carcinome différencié. Son pronostic est bien moins sombre, tout au moins à court terme, et compatible avec des survies assez prolongées (surtout s'il s'agit d'un type cellulaire pour en revenir à la classification de KEISER).

AUBERT en 1966, considéra que 40% des cas opérés s'ils avaient subi une exérèse satisfaisante devaient survivre au delà de 15 ans.

Dans l'étude de FREEMAN et LINDSAY portant sur 33 cas, la moyenne de survie fut de 7 à 8 ans. Dans la série de WILLIAMS sur 65 cas, elle fut de 4 à 6 ans. Enfin, dans notre série récapitulative de 124 cas :

L'echelle fut très large, allant de 0 (diagnostiqué à l'autopsie) à 30 ans de survie après exérèse.

Sur les 34 sujets décédés lors des publications respectives, 45% sont morts dans un délai inférieur ou égal à 1 an, et 55% après une survie de 10 ans en moyenne, les sujets décédés dans la première année, avaient eu un diagnostic très tardif et présentaient pour la plupart des métastases. Sur les vivants, le temps moyen écoulé depuis l'intervention est d'environ 6 ans. Au total, on peut dire que à peu près 45% des sujets ont une survie d'au moins 6 ans. La mort survenant en général, dans un tableau de diffusion métastatique à distance : foie, poumons, os etc.

Malgré le côté favorable de ce pronostic, n'oublions pas que, la mortalité au sein du syndrome de SIPPLE est liée (selon notre statistique) pour 80% à la tumeur thyroïdienne et à ses métastases. D'où l'importance d'un diagnostic précoce et d'une éxérèse complète.

Etude au microscope électronique (d'après HUANG et coll. 1968).

HUANG, par cette étude tenta d'expliquer la formation de la substance amyloïde par cette tumeur. Il trouva dans le carcinome medullaire thyroïdien, des granules de sécrétion allant de 180 mu à 540 mu entourés d'une membrane unique, lisse de 40 à 80 Å. Leur contenu était variable : soit finement granuleux, soit reticulé ou encore dense et compact. Le centre compact est souvent séparé de la membrane par un espace clair de 13 à 16 mu. Dans les grains vides ou vésiculés, il fut souvent retrouvé des structures filamenteuses de 90 à 110 Å de large. Enfin, il constata qu'à la périphérie de la tumeur cellulaire, la disposition filamenteuse, présentait les caractéristiques structurales de la substance amyloïde. De nombreux granules désintégrés, des ribosomes et autres organites cellulaires faiblement protégés, furent trouvés dans la substance amyloïde. Ils contribueraient à l'aspect granulaire de cette dernière. Les granules vésiculés comportaient des substances filamenteuses, dont, l'étude morphologique et la densité électronique se révèlèrent similaire de celles des dépôts amyloïdes extra-cellulaires.

Ces éléments orientent vers le concept par lequel le dépôt amyloïde dans cette tumeur est formé localement par les cellules tumorales.

La réaction PAS + suggère que les granules de sécrétion étaient riches en polysaccharides et que l'amylose pourrait correspondre à une polymérisation de cette substance extra-cellulaire.

En conclusion : Le carcinome medullaire de la thyroïde serait une des rares tumeurs à élaborer de l'amylose, partageant cette propriété avec les tumeurs odontogeniques épitheliales calcifiantes, les tumeurs pancréatiques à cellules claires et quelques exemples de myelomes multiples.

Ajoutons que IBANEZ, CLARK et WHITE trouvèrent des modifications histologiques des tubes renaux, voisines de celles notées dans le myelome ou autres affections dysprotéinémiques.

Autre point important : Les grains de sécrétion qui sont distincts de ceux du pheochromocytome, ressemblent (HUANG) à ceux trouvés et décrits dans les cellules parafolliculaires de la thyroïde du rat.

Ainsi donc l'hypothèse suggérée par plusieurs auteurs, selon laquelle cette tumeur dériverait des cellules parafolliculaires de la thyroïde se trouve confirmée (bien qu'aucune cellule parafolliculaire ne fut retrouvée jusque là chez l'homme).

Pour clore ce chapitre, énumérons les propriétés biochimiques de cette tumeur, elles sont d'un grand intérêt surtout sur le plan du diagnostic.
Elles seront de ce fait, étudiées plus en détail dans un chapitre ultérieur. Disons simplement qu'il fut montré que le carcinome medullo thyroïdien élaborait différentes substances comme :

- Substance ACTH pouvant induire un syndrome de cushing, comme il fut noté dans plusieurs cas.
- Serotonime et prostaglandines
- Par analyses spectrofluorométriques pratiquées par LJUNGBERG, il fut mis en évidence la présence de 5 OH Tryptamine.

Enfin et surtout production d'enzymes tels que :

- Histaminases (dont nous verrons l'importance pour la surveillance évolutive) et DOPA decarboxylases, ainsi que la production considérable de thyrocalcitonine (dosages utilisés pour le diagnostic précoce).

LJUNGBERG d'ailleurs mit en évidence des réactions : argentaffines, argyrophiles et chromatoffines positives, marquant l'analogie avec le pheochromocytome bien que la positivité soit ici bien plus modeste.

C) ADENOME OU HYPERPLASIE PARATHYROIDIENNE.

L'existence d'un adenome ou d'une hyperplasie parathyroïdienne est généralement considérée comme la troisième partie du syndrome de SIPPLE.

Etant pour 43% sans conséquence clinico biologique, son diagnostic ne fut fait, dans la plupart de ces cas, que lors de l'intervention chirurgicale thyroïdienne ou encore à l'autopsie.

Dans les statistiques antérieures, MANNING en 1963, parle d'une fréquence d'atteinte parathyroïdienne, dans le cadre du syndrome, aux environs de 4,3 à 7,3%. WILLIAM 1971, parle de 18%. KEISER 1973, retrouva l'affection parathyroïdienne chez 16/25 sujets, avec carcinome medullaire de la thyroïde. Notre rétrospective portant sur 145 sujets, a révélé 45 cas d'atteinte parathyroïdienne associée, soit environ 37% : dont 60% parmi les cas familiaux.

Sur le plan anatomopathologique, deux types de diagnostic.

1°) L'hyperplasie basée sur les critères suivants :

Elargissement glandulaire avec distorsion de l'architecture normale, par l'existence de nappessolides et de nodules à cellules géantes.

Ce type histologique fut trouvé dans environ 35% des cas d'atteinte parathyroïdienne.

2°) Tandis que 60% portent l'étiquette d'adenome parathyroïdien défini comme :

Foyer néoplasique encapsulé avec une couronne de tissu normal. Il semblerait en fait que la plupart des sujets ne remplirent qu'incomplètement ces critères diagnostiques. Ou que, l'atteinte touchant en général plusieurs glandes, ils cumulèrent et juxtaposèrent ces deux types pathologiques. Diagnostic d'autant plus incertain dans les cas où une seule glande parathyroïde fut examinée. Ceci rend d'ailleurs difficile l'appréciation de la multiplicité des atteintes. Il semble néanmoins qu'en général 3 ou 4 glandes soient touchées.

La découverte de l'affection eut lieu chez 40 de ces sujets (88%), par étude anatomopathologique de la pièce opératoire après thyroïdectomie totale, l'ablation de la parathyroïde ayant été accidentelle ou sur constatation d'une augmentation de volume. Chez 3 sujets à l'autopsie et, chez 2 sujets enfin devant une symptomatologie d'hyperparathyroïdisme.

La symptomatologie se traduit classiquement par des manifestations biologiques : Hypercalcémie, hypercalciurie, hypophosphorémie, hyperphosphaturie, et augmentation des phosphatases alcalines. Ajoutons sur le plan clinique, toutes les conséquences au niveau du squelette, du tube digestif et du rein.

Notre étude a noté l'existence d'une hypercalcémie avec hypophosphorémie dans 55% des cas, avec retour à la normale en post opératoire. Les phosphatases alcalines par contre, sont beaucoup plus rarement perturbée.

Chez ces sujets avec hypercalcémie, le bilan radiologique du squelette fut négatif à 95%. Notons tout de même, un cas avec des signes de résorbtion osseuse.3 cas avec chondrocalcinoses. 3 cas avec une lithiase rénale et 1 cas avec manifestations de pancréatite chronique. MANNING parle de 5 à 7% de néphrocalcinose au cours d'hyperparathyroïdisme dans le syndrome de SIPPLE.

Au total donc, on peut dire que pratiquement 50% des affections parathyroïdiennes dans le syndrome de SIPPLE, sont asymptomatiques, tant sur le plan clinique que biologique.

L'origine de cette affection dans le syndrome a longtemps été admise comme réaction secondaire à l'hypersécretion de thyrocalcitonine par le carcinome medullaire de la thyroïde. Cette hypothèse semble actuellement réfutée en faveur d'une intrication plus étroite de l'affection dans le syndrome.

L'hyperparathyroïdie par adenome ou hyperplasie est considérée comme inhérente au syndrome de SIPPLE, et résultant de la même défectuosité génétique que le carcinome medullo thyroïdien et le pheochromocytome.

D) AUTRES ASSOCIATIONS.

1°) Les nevromes muqueux multiples.

Depuis plusieurs années, les auteurs ont tendance à inclure dans le syndrome, l'existence des nevromes muqueux multiples. Cette association est loin d'être rarissime, puisqu'il fut retrouvé 30 cas de nevromes muqueux multiples sur les 145 sujets réétudiés. De ces 30 cas, 24 étaient familiaux et 11 seulement présentaient la triade pheochromocytome, carcinome medullaire et NM multiples.

8 étaient associés à un carcinome thyroïdien seul,

6 à un pheochromocytome seul, 1 à l'ensemble carcinome thyroïdien, pheochromocytome et affection parathyroïdienne (adenome), et enfin 4 non précisés. Sachant que l'apparition des différents composants du syndrome se fait en général de façon très étagée, on peut penser que l'absence de l'un ou l'autre des composants pourrait être liée :

Soit à des investigations incomplètes, soit à un diagnostic chez un sujet très jeune, avec une évolution insuffisamment suivie, voire inconnue pour cause de décès ou de perte de contact.

Les nevromes muqueux semblent atteindre principalement les lèvres et la langue, bien que la totalité des muqueuses buccales, nasales et conjonctivales puissent être le siège de telles lésions.

L'atteinte labiale est telle, que les lèvres sont épaissies de façon diffuse et décrites selon les auteurs comme "boudeuses", "négroïdes" ou "pleurnicheuses". Le plus souvent les deux lèvres sont affectées.

Les lésions linguales siègent préférentiellement dans le tiers antérieur de la langue, apparaissant comme des nodules pédiculés et rosés.

Les localisations orales et labiales seraient les premières composantes à être notées, toujours avant 8 ans. Dans plusieurs cas, les nevromes furent même congénitaux ou notés dans les premières années de vie.

Au microscope, ces nodules muqueux se présentent comme des nevromes plexiformes à savoir : masses non encapsulées de nerfs convergents, entourés par un épais périnevrium, similaire à celui vu dans les nevromes traumatiques ou d'amputation.

L'étude au miscroscope électronique, pratiquée oar GORLIN et MIRKIN en 1972, sur des nevromes linguaux, révéla des fibres à myeline et des fibres sans myeline. Les investigations histochimiques démontrèrent l'existence d'activité ATPase au sein des multiples paquets d'axones mais pas dans le stroma. Aucune activité enzymatique appréciable tant respiratoire que lysosomiale ne fut démontrée. De même, aucune activité cholinesterase spécifique ou non spécifique ne se manifesta, contrastant ainsi avec le neurofibrome qui contient rarement des axones mais est cholinestérase positif. Quant à la cornée, elle fut souvent le siège de fibres blanches (à myeline), pouvant être vues aisement (GORLIN) à l'examen au biomicroscope sous basse puissance. CALMETTE établit que les troncs nerveux entraient dans la cornée en 2 points différents, d'une part, dans le stroma moyen, d'autre part (moins nombreux), dans le stroma superficiel. Ces fibres s'étendent jusqu'à l'aire pupillaire où elles s'anastomosent. Une remarque intéressante, est la constatation par BARLEY, puis BAUM et ADLER, d'une lente et progressive diminution de la visibilité de ces nerfs corneens, quelques mois après l'exision du pheochromocytome. Des nerfs corneens visibles ont été décrits (BAUM) dans différent autres cas, par exemple : Amyloïdose, primaire et syndrome de colloïdose cutanée. Mais dans ces cas là, ils furent décrits comme plus fins et bien moins visibles.

BAUM et ADLER considèrent que de tels nerfs cornéens très visibles seraient suggestifs, pour ne pas dire pathognomoniques, du syndrome.

Dès lors, la découverte de tels faits, devrait entrainer une recherche de carcinome medullaire thyroïdien et pheochromocytome.

Dans ces cas, la conjonctive palpébrale est presque toujours le siège de nodules péconculés allant de 0,6 à 3 mm de diamètre. Les paupières sont en outre épaissies et éversées, contribuant à donner aux sujets un faciès particulier. Des nevromes cutanés furent notés par THIES, LJUNGBERG, des taches café au lait par LIMA, LJUNGBERG, Grand bois.

Une ganglioneuromatose intestinale fut présenté chez 5 de ces sujets (GORLIN, BAUM, ANDERSONTE). Elle se caractérise histologiquement par la présence de nevromes diffus dans tout le plexus autonome du colon.

Ces nevromes qui contiennent des cellules ganglionnaires sont considérés par BAUM comme une hyperplasie des cellules ganglionnaires, entrainant un malfonctionnement du tractus gastro intestinal.

Du point de vue radiologique (ANDERSONTE) ; c'est la typique triade du transit baryté, à savoir :

a) Haustration anormale sur toute la longueur du colon
b) Epaississement des plis muqueux sur le film après évacuation
c) Diverticulose diffuse chez des sujets jeunes

De tels éléments radiologiques doivent faire évoquer le diagnostic de ganglioneuromatose intestinale et faire envisager la possibilité d'une association avec, soit un carcinome medullaire de la thyroïde, soit un pheochromocytome, soit les deux. D'autres éléments ont été relevés chez ces personnes, comme parfois, un aspect marfanoïde, des altérations du squelette à type de cyphose, lordose, scoliose, nécrose aseptique du rachis (1 cas), genu valgum, asymétrie du crâne ou dislocation des hanches.

L'origine ou le rattachement de ce syndrome nevromes muqueux multiples, au syndrome de SIPPLE n'a encore rien de défini et confirmé. Les similitudes de ce syndrome avec le syndrome de MARFAN, avec la dysautonomie familiale furent discutées par BAUM et ADLER entre autres, de même furent étudiés ses rapports avec la phacomatose, pour essayer de trouver un lien avec le syndrome nevromes muqueux, mais en vain.

Certains, comme GORLIN jugent que l'association nevromes muqueux multiples, carcinome medullaire de la thyroïde, pheochromocytome doit être indépendante du syndrome de SIPPLE, du fait que, le tableau clinique décrit plus haut, n'a pas encore été observé chez les membres d'une lignée familiale dans laquelle d'autres sujets auraient eu seulement, un carcinome thyroïdien ou un pheochromocytome ou les deux.

Deux groupes d'auteurs : LJUNGBERG, SHIMKE ont tenté de trouver une explication embryologique au développement de ces différentes tumeurs, les considérant comme résultats d'une défectuosité génétique de base. Il fut montré que pheochromocytome carcinome medullaire de la thyroïde et nevromes muqueux multiples prennent leur origine embryologiquement dans la crête neurale. Par conséquent, le syndrome entier se trouverait unifié dans la défectuosité d'un seul système cellulaire.

2°) Le syndrome musculaire.

Rappelons pour illustrer ce chapitre, l'observation de M. ARNOULD et coll. parue en 1968 :

Femme de 31 ans, adressée en Juillet 1966 pour baisse de l'acuité visuelle et oedeme papillaire.

Antécédents : à 20 ans, 1955, opérée d'un cancer thyroïdien, dont l'examen histologique concluait à un epithelioma atypique. La description est compatible avec le carcinome medullo thyroïdien.

Pendant 5 ans, hormonotherapie substitutive avec 10 cg par jour d'extrait thyroïdien. Excellente santé.

A partir de 1960 : malaises de plus en plus fréquents, avec sensation d'oppression thoracique, palpitations, céphalées, anxiété, impression de constriction des membres, pâleur, douleurs précordiales parfois. Durée de ces épisodes 1/4 d'heure à 1 heure. Fin marquée par une rubéfaction du visage. Lors des derniers mois, ces crises se répétèrent jusqu'à 10 à 12 fois par jour. La fréquence était augmentée par orthostatisme, fatigue, decubitus dorsal.

Dans l'année qui précéda l'hospitalisation apparut de plus un syndrome basedowiforme très marqué, et cela malgré la réduction des doses d'extrait thyroïdien à 5 cg/j. Perte de poids, augmentation de l'appétit, hypersudation, termophobie, polydypsie, polyurie, nervosité.

Juillet 1966 brusque baisse de l'acuité visuelle et oedème papillaire.

A l'examen : Stigmates dysmorphiques : dissymétrie faciale nette, pieds creux, genus valgum.

Signes de la série thyroïdienne = +/contrastant avec des épreuves fonctionnelles thyroïdiennes normales. Palpation du cou = -

Signes myopathiques : amyotrophie importante et diminution de la force musculaire prédominante aux racines et surtout au niveau de la ceinture pelvienne et du quadriceps. Conservation d'une force et d'un volume musculaire normaux aux extrémités distales des membres.

Absence d'hypertension (14/9) pouls bien perçus, souffle mesocardiaque mesosystolique. Rx et ECG : hypertrophie ventriculaire gauche. FO : rétinite hypertensive au stade IV à G avec oedème papillaire, hemorragieset exsudats. Stade III à D. Acuité visuelle est de 6/10 à D et 3/10 à G.

Les antécédents de FOA thyroïde, le syndrome pseudo basedowien que ne justifie pas le traitement substitutif à doses faibles après thyroïdectomie totale, les caractères des malaises etc. firent évoquer le diagnostic de pheochromocytome.

La preuve du pheochromocytome fut effectivement apportée par la constatation d'une HTA paroxystique, lors de malaises observés pendant son hospitalisation.

Par l'existence d'anomalies du cycle glycémique oscillant entre 0,65 et 1,92 g/l. La glycosurie des 24 H fut réduite à des traces. Par la positivité du test à la regitine : TA 14/11 cmHg. Une mn après injection IV de 5 mg de regitine chûte à 9/7 puis retour à son niveau initial en 4 mn.

Dosage des catecholamines : /24 H 710 ug (le moins de 100)

L'EMG explorant jambier antérieur et peronier latéral, confirme l'atteinte myogene.

Laparotomie exploratrice : et intervention le 24 Août 1966

1°) Découverte d'une tumeur surrénale droite, développée aux dépends de la surrénale droite, taille voisine de l'orange.

2°) A gauche exérèse d'une tumeur de la taille d'un oeuf de pigeon.

Au total surrenalectomie partielle. Plus métastases hépatiques et lithiase vesiculaire. Obligation de faire une cholecystectomie.

En conclusion, il s'agit bien d'un syndrome de SIPPLE avec pheochromocytome chez une femme jeune opérée 11 ans plus tôt d'un carcinome medullo thyroïdien. Notons que le pheochromocytome fut bilatéral.

L'intérêt de cette observation repose d'une part sur la notion de syndrome pseudo basedowien lié au pheochromocytome, mais surtout à la présence de ce syndrome myopathique. Association d'autant plus troublante que cette myopathie regressa quelques mois après exérèse du pheochromocytome. Il se caractérisait par un déficit moteur, une atrophie proximale thypique et un tracé électromyographique de type myogène. Une biopsie musculaire (du grand droit de l'abdomen) a été faite pendant l'intervention : L'aspect histologique était normal. Ce syndrome aurait pu être considéré comme paraneoplasique puisque des métastases hépatiques ont été constatées. Mais ce diagnostic fut réfuté devant la regression spectaculaire donc de ce syndrome musculaire un mois après surrenalectomie.

ARNOULD est ainsi conduit à admettre une relation de cause à effet entre l'hypersecretion en catecholamines et le syndrome myogene. Le survol de la littérature mondial n'a pas permis de rapprocher d'autres documents relatant une myopathie acquise liée à un pheochromocytome.

Citons néanmoins KAYE et ZAK d'une part, WOLF et DUBUISSON d'autre part qui parlent tous deux de myasthenie proximale. Le plus classique en fait est une fonte musculaire globale satellite de l'amaigrissement. Et chez ces patients amaigris et globalement astheniques, il doit être difficile d'apprécier un déficit ou une atrophie musculaire électif. Il serait peut être intéressant pour élucider ce point de pratiquer au cours des pheochromocytomes, des biopsies musculaires des muscles cliniquement atteints, voire des électromyogrammes, afin de confirmer ou infirmer le fait que cette observation conduit à soupçonner les hormones medullo surrénaliennes d'être capables, par elles même, d'engendrer un syndrome myopathique.

Rappelons cependant, que de tels syndromes myopathiques de siège proximal ont été notés au cours d'hyperparathyroïdie. Or, nous connaissons la fréquence de cette affection dans le syndrome de SIPPLE, malheureusement aucun élément ne fut rapporté à propos de cette malade, sur l'existence ou non d'une affection parathyroïdienne associée.

3°) Un cas d'adenome hypophysaire associé.

Il s'agit de l'observation présentée par WOLF et DUBUISSON en 1972 et relatant

Femme de 43 ans hospitalisée en 1970 pour des examens complémentaires thyroïdiens. Existence depuis l'adolescence d'un goître. Depuis 1 an ou 2 ans, douleurs abdominales, et un épisode de subictere fébrile. Examens complémentaires en 1969 :

Hyperleucocytose à 15 000 + leucocyturie sans germe. D'où diagnostic de pyelonephrite. A l'UIV : tumeur surrénale et néphrocalcinose localisée.

Glycémie 1,60 azotemie normale. Données non connues par les médecins qui la suivirent un an avant sa mort pour troubles tels que : fatigabilité, nervosité, irritabilité, tremulations, bouffées de chaleur, sueurs, spianomenorrhée, anorexie, amaigrissement important (9 Kg), palpitations, HTA paroxistique (21 cmHg), constipation. Métabolisme basal = 21%.

A l'examen : Femme amaigrie, tremulante et fébrile.
Pouls 130, TA 145/90 mmHg
Peau sèche, duvet sur le visage. Goître bilatéral, mais asymetrique, avec nodule très ferme ovalaire de 2 cm de diamètre au pôle inférieur gauche, nodule également à droite.

L'hypothèse d'une hyperthyroïdie fut rapidement éliminée. Puis la situation se détériore rapidement. Le 2ème jour, la température fut à 39°7, le sujet était dans un état de myasthénie extrême avec vives douleurs musculaires, troubles vaso moteurs cyanose des extrémités, plaques cyanotiques des cuisses, erythème facial.

Dès lors, le diagnostic de syndrome carcinoïde et de carcinome medullaire de la thyroïde furent évoqués. La mort survient en moins de 48 H dans un tableau d'azotémie et de deshydratation tandis que la TA monte à 19/12 cmHg.

Deux remarques, avant de continuer cette observation par les constatations anatomo-pathologiques.

1) Il est noté une constipation, inhabituelle dans les carcinomes medullo thyroïdiens isolés, plus fréquente dans les pheochromocytomes.

2) La myasthénie considérable (que nous avons déjà signalée).

A l'autopsie : 1°) Le corps thyroïde.
Déformation des lobes latéraux, aspect polylobé, présence de nodules de 10 mm et 15 mm à droite et 20 mm à gauche. A la coupe, ils sont fermes, non remaniés par la nécrose et semblent bien limités. L'étude histologique des différents prélèvements est caractéristique de "carcinome medullo thyroïdien à stroma amyloïde".

2°) Les surrénales : présence de volumineux nodules tumoraux à droite, masse bilobée de 6X5X5 et 4X3X2 cm, à gauche 1 seul nodule 6X5X4,5 cm. Tous un aspect identique à la coupe "pheochromocytome typique, bilatéral".

Donc jusque là, nous nous trouvons devant un syndrome de SIPPLE type.

L'intérêt de cette observation réside dans la découverte à l'autopsie d'un adenome hypophysaire.

Macroscopiquement, la glande paraissait normale. L'examen histologique révéla un petit adenome intra hypophysaire de 2 mm de diamètre aux limites bien définies mais non encapsulé.

Ce nodule fut constitué d'une prolifération cellulaire monomorphe agencée en larges travées, reposant sur une trame conjonctive grêle. Les contours cytologiques furent mal définis le cytoplasme riche en fines granulations. Vascularisation faible. Le tout conduisit au diagnostic de :

" microadénome hypophysaire"

L'étude par les différents colorants a montré que ces cellules se developpaient à partir de cellules basophiles (deviennent bleu foncé au tétrachrome de herlant) et pourquoi pas des cellules "delta" (TSH).

Le problème posé par cette observation est la remise en question de la distinction stricte pratiquée depuis STEINER et GOODMAN entre néoplasies du type 1 (syndrome de LLOYD ou de WERMER) également familiales, qui associent le plus souvent des adénomes ou hyperplasies adenomateuses de l'ante hypophyse, des parathyroïdes et du pancréas (l'étude anatomopathologique du pancréas de ce sujet fut normal) aux neoplasies de type 2, comprenant le syndrome de SIPPLE : carcinome medullo thyroïdien, pheochromocytome et eventuellement adenomes parathyroïdiens : Les tumeurs neurogènes, + de dysmorphies, + le syndrome de cushing. Pour ces tumeurs, la diversité des atteintes tend actuellement à être expliquée sur la base d'une origine commune de cellules secrétrices d'hormones peptidiques qui serait la crête neurale primitive. L'adenomatose endocrinienne type 2 ne serait donc qu'une variante de dysplasie neuroectodermique.

La présence d'un adenome hypophysaire associé avec un syndrome de SIPPLE ne fut rapporté qu'une fois, nous pouvons donc le considérer comme fortuit, mais s'il s'avérait qu'il ne s'agisse pas d'une coïncidence, par la publication de cas similaires, cela remettrait en question la classification des atteintes polyendocriniennes type 1 et 2 et leur considération comme deux entités totalement distinctes.

Rappelons en faveur de ce point, qu'ont déjà été signalée, la coexistence d'adenomes cortico-surrénaux avec un pheochromocytome par (WILLIAM), celle de tumeurs neurogènes du médiastin avec une polyadenomatose du type 1 (AMER J. M. 1969) ou, de pheochromocytome associé à des tumeurs carcinoïdes (LEE).

4) Problèmes d'un cancer du sein associé.

Observation intéressante rapportée par LIMA et coll. en 1971.

Femme blanche née en 1923.

A 13 ans, thyroïdectomie subtotale pour carcinome thyroïdien.

A 33 ans, un nodule carcinomateux est retrouvé au côté droit du cou.

A 34 ans, hospitalisée pour la 1ère fois pour biopsie d'une masse ferme mobile, non tendue de 2 cm qui était présente depuis environ 3 mois sans atteindre la peau ou changer de taille et siègeait dans la portion aréolaire du sein droit. Pas de nodule axillaire palpable, la masse s'avéra bien être carcinomateuse et une mastectomie totale droite fut faite.

L'examen histologique révéla un infiltrat carcinomateux avec métastases.

Aucune tumeur ne fut trouvée sur les ganglions axillaires. Radiothérapie post-opératoire.

A 36 ans, masse de 1,5 cm dans le quadrant latero inférieur du sein gauche. Elle présenta les mêmes caractéristiques histologiques. Une mastectomie totale gauche fut faite. Aucune tumeur ne fut identifiée sur les ganglions axillaires.

Au cours de l'intervention, une poussée tensionnelle à 180/130 mmHg fut notée.

38 mois plus tard, apparurent des signes de nervosité avec une TA de 180/105 mmHg. L'ECG montre une hypertrophie ventriculaire gauche. De plus, un nodule de l'aire antero droit du cou fut enlevé et biopsié révélant une métastase carcinomateuse probablement thyroïdienne. Successivement, apparurent des céphalées, tremblements, anxiété et TA à 300/190 mmHg à l'hôpital. FO stade II.

A l'examen, une palpation profonde du flanc gauche entraina transitoirement une douleur précordiale et une céphalée généralisée.

Hyperglycemie : 1,42 g/l, après 1 H 2,70g/l, 2 H 1,74 g/l, 3 H 1,98 g/l.

Le dosage des catecholamines ne fut fait que 10 jours plus tard.

Urines des 24 H 7084 ug soit 4664 ug de norarenaline
2420 ug d'adrenaline

Test à la regitine par injection I. V. de 5 mg, entraine le passage de la TA de 170/110 à 100/60 et en 1 mn 85/58 mmHg.

Il fut pratiqué une surrénalectomie bilatérale pour pheochromocytome bilatéral.

Tumeur surrénale gauche 244 mg et 9X7X6 cm
à droite 105 mg et 8X7X3 cm

Les deux tumeurs avaient au microscope un aspect typique de pheochromocytome.

Un nodule de 1 cm sur le lobe gauche du foie aussi réséqué. Il s'agissait apparemment d'une métastase du cancer du sein.

La revue des coupes du cancer thyroïdien confirma la présence de stroma amyloïde et donc le diagnostic de "carcinome medullo thyroïdien".

Au point de vue familial, l'enquête révéla que sa soeur avait subit une thyroïdectomie à 17 ans, d'une tumeur de type inconnu. Elle est morte trois jours après, et l'autopsie révéla un pheochromocytome.

Au total donc, association chez une jeune femme de 30, 35 ans, d'un carcinome medullo thyroïdien, d'un pheochromocytome bilatéral, d'un carcinome bilatéral du sein, ajoutés à l'existence depuis la naissance de nevromes muqueux multiples, avec nodules cutanés et taches café au lait.

Ce carcinome du sein bilatéral doit il être considéré comme fortuit ?

Le doute est apporté par la jeunesse de la femme : 36 ans. Le carcinome bilatéral du sein prédomine, en effet à l'âge de la ménopause. Des statistiques ont sur ce point, montré que seul 39/556 sujets ayant eu une mastectomie pour cancer, avaient moins de 35 ans.

HORSLEY, WRIGHT et ALBRICH notèrent que parmi 1 564 femmes avec cancer du sein, seulement 9 soit 0,6% avaient eu l'atteinte de façon bilatérale vers 35 ans.

Deuxième point relevé par LIMA : La longue survie du sujet, plus de 10 ans en dépit d'un cancer du sein bilatéral avec métastases axillaires et hépatiques, normalement avant coureur de mort imminente.

Il n'est bien sûr pas possible d'établir un lien défini entre ces trois néoplasmes, avant la parution de plusieures autres observations similaires.

Pourtant, puisqu'il fut montré que l'interrelation pheochromocytome, carcinome medullaire thyroïdien et mêmes nevromes muqueux multiples, est fondée sur l'origine commune neuroectodermique de ces cellules néoplasiques (le carcinome medullo thyroïdien dérivant des cellules parafolliculaires qui elles mêmes proviendraient du dernier arc branchial embryologique), il est intéressant de remarquer à propos du carcinome du sein, que les glandes mammaires se développent pendant la même période embryologique, (7ème semaine) et sont souvent d'origine ectodermique.

LA RIADIOLOGIE DANS LE SYNDROME DE SIPPLE.

L'étude radiologique des trois composants principaux du syndrome de SIPPLE à savoir : Cancer thyroïdien, pheochromocytome et atteintes parathyroïdiennes, se réfèrera surtout aux travaux de PEARSON 1973, qui porta sur une lignée de 21 membres. Citons aussi les études similaires dues à DOOPMAN dans la revue présentée par KEISER, la même année, et portant sur 25 sujets d'une même famille avec carcinomes medullo thyroïdiens et ± les autres éléments.

1°) Le carcinome medullo thyroïdien présente un intérêt radiologique particulier, de ce qu'il semble être une des rares lésions à entrainer des images radiologiques pathognomoniques. En effet, d'après les études de PEARSON et DOOPMAN, il semblerait que le diagnostic histologique puisse être souvent suggéré sur la base d'un seul cliché du cou.

Son tableau caractéristique serait l'existence de calcifications particulières, bien décrites par ces auteurs. Il s'agirait de calcifications en conglomerats homogènes, denses, sur un côté du cou (en général), et pour lesquelles, une identification de la clarté trachéale, permettrait de confirmer une localisation dans les lobes thyroïdiens.

Elles se différencieraient très bien des calcifications vues dans les autres tumeurs thyroïdiennes, en particulier des calcifications "psammomateuses" des carcinomes papillaires, parce que :

Dans le carcinome medullaire, les calcifications seraient très denses et irrégulières, ressemblant plus à une inflammation qu'à des calcifications vraies. Les lésions thyroïdiennes bénignes, telles que goîtres colloïdes peuvent aussi calcifier, mais il y a en général un élément kystique qui peut être reconnu.

De profil, la calcification caractéristique se projeterait sur la colonne d'air trachéale. Cette calcification qui est le plus souvent une masse unique pourrait être multicentrique, reflétant (DOOPMAN) probablement l'origine multicentrique de cette tumeur.

Bien que la présence de telles calcifications, suggère fortement le diagnostic, DOOPMAN fait remarquer et déplore sa faible prévalence, seulement 35%. Sur les 39 sujets avec carcinome medullaire, examinés par ces auteurs : seuls 60% affichèrent des images typiques.

Quand cette tumeur métastase aux ganglions lymphatiques en particulier cervicaux (comme cela se passe dans environ 25% des cas), les ganglions peuvent également calcifier, ressemblant plus alors (d'après DOOPMAN) à une adenite tuberculeuse chronique. Chez ces deux auteurs, il ne fut mentionné que 2 cas de métastases ganglionnaires calcifiées, sur les 39 sujets radiographiés.

Si la tumeur métastase au foie, ces métastases seraient susceptibles également de se calcifier. La calcification hépatique dans ce cas, serait voisine de celle thyroïdienne à savoir : conglomerat, dense, dure, ressemblant plus à une inflammation qu'à une calcification néoplasique.

Le diagnostic différentiel pourrait être plus difficile avec les affections granulomateuses ou les hemangiomes mais la connaissance d'une tumeur thyroïdienne associée tranche et fait que cet aspect devient pathognomonique de "métastase hépatique de carcinome medullaire de la thyroïde". 2 cas de métastase hépatique calcifiée notés par PEARSON. Les métastases osseuses furent dans un grand nombre de cas, lytiques et extensives. Un sujet étudié par PEARSON montra néanmoins une combinaison de métastase lytiques et sclérotiques sur les clichés du rachis.

Les autres métastases présentant un intérêt sur le plan radiologique furent les localisations pulmonaires.

Elles se distingueraient par leur atteinte interstitielle diffuse dans les deux poumons, avec semblerait-il prédominance aux champs pulmonaires moyens (PEARSON), s'opposant de ce fait aux métastases pulmonaires diffuses d'origine thyroïdienne autres, qui sont plus prédominantes aux bases.

Il s'agirait d'une atteinte nodulaire. Nodules d'abord fins, denses sur un fond interstitiel extensif, puis deviendraient confluents.
Une image fibrotique sembla prédominer chez les deux sujets avec métastases pulmonaires diffuses, étudiés antérieurement par WALLACE.

Remarquons, que contrairement aux autres métastases du carcinome medullaire thyroïdien, celles de localisation pulmonaire ne semblent pas calcifier.

2°) Radiologiquement, l'atteinte parathyroïdienne, dans ce syndrome est bien moins évidente. Aucun des sujets étudiés tant par PEARSON que par DOOPMAN n'eut de résorbtion périostée des os, ni d'érosion claviculaire ou autres signes osseux d'hyperparathyroïdisme. Alors que chirurgicalement 16 sur les 25 sujets revus par DOOPMAN avec carcinome medullaire de la thyroïde, présentèrent des parathyroïdes anormales.

PEARSON et DOOPMAN révèlèrent 4 sujets avec Chondrocalcinose des genoux plus calcifications d'autres cartilages articulaires, en particulier, les poignets. La signification de cette chondrocalcinose reste incertaine puisque aucun de ces sujets n'eut d'autres signes radiologiques d'hyperparathyroïdisme. Cependant, il est probable que l'élévation des taux de calcitonine et de parathormone chez ces sujets ait pu altérer le métabolisme phosphocalcique, entrainant le dépôt de cristaux de calcium dans les cartilages articulaires.

3°) Des études du transit gastro intestinal chez des sujets avec diarrhée furent également pratiquées par WALLACE. Celui-ci nota une augmentation notoire du temps de transit du bol baryté, associé à la présence d'ulcère peptique. Tandis que DOOPMAN après examen de 4 patients ne remarque rien de semblable, PEARSON, lui, pratiqua ces examens sur trois personnes avec syndrome de SIPPLE, qui montrèrent respectivement des images de métastases, d'ulcère peptique et un, avec transit normal. L'échantillon au total, est bien insuffisant pour permettre des conclusions significatives.

4°) L'artériographie.
Des artériographies thyroïdiennes sélectives ont été pratiquées chez 16 sujets : 2 présentèrent un aspect d'hypervascularisation, avec au sein du néoplasme, des vaisseaux irréguliers et tortueux.

Tandis que les 14 autres artériographies montrèrent de multiples masses avasculaires intra thyroïdiennes, tout comme des défectuosités dans un lobe thyroïdien opacifié. Ces aspects artériographiques variables dépendent sans doute, de la quantité d'amylose intra tumorale. Les larges plages d'amylose se traduisant par des défectuosités comblées et avasculaires. Quant aux tumeurs carcinomateuses medullaires calcifiées, elles se caractérisent toujours par des défectuosités telles.

D'un autre point de vue, cette artériographie sélective n'a que peu d'intérêten pratique courante, l'atteinte thyroïdienne étant à 80% bilatérale et la thyroïdectomie totale de règle.

L'artériographie aura plus grande importance pour le diagnostic, et surtout la localisation pré-opératoire des tumeurs surrénaliennes. Dans le but en général de révéler une atteinte bilatérale, dont nous savons la fréquence.

LA BIOCHIMIE DANS LE SYNDROME DE SIPPLE

Les études biochimiques dans le syndrome de SIPPLE ont porté principalement, dans les articles récents, sur le carcinome medullo thyroïdien, la connaissance du pheochromocytome étant depuis longtemps, beaucoup plus avancée dans ce domaine.

De nombreux auteurs même, parmi les articles anciens, avaient déjà remarqué, lors d'examen histologique des lames de tumeur thyroïdienne, la présence d'une fine granulation cytoplasmique. HUANG et coll., les mis très bien en évidence par son étude au microscope électronique : Présence de granules de secretion de 180 à 540 mu, que nous avons détaillées précédemment.

LJUNGBERG trouva une excrétion urinaire en monoamines élevée chez plusieurs sujets. En outre, dans plusieurs coupes de carcinome medullaire thyroïdien traitées par bichromate de potassium ou iodate de potassium, ils observèrent la présence de grappes de cellules néoplasiques avec des granules cytoplasmiques vertes ou brunes, du type vu dans le tissu chromatoffin. Des coupes traitées avec des sels d'argent montrèrent des cellules tumorales argentaffines. L'existence de monoamines fut démontrée par une technique de microfluorescence spécifique. Par analyses spectrophotométriques, il fut mis en évidence de la 5 OH Tryptamine dans le carcinome medullaire thyroïdien, mais aussi dans le pheochromocytome.

Différents auteurs ont pu extraire du carcinome, multiples substances biologiques, à savoir de la serotonine, des prostaglandines, de l'ACTH : Ces substances sont le plus souvent tenues comme responsables de la diarrhée et du syndrome de Cushing rapportés en association avec un carcinome medullo thyroïdien dans quelques articles récents.

BAEVEN et KEISER se sont penchés surtout sur la production enzymatique du carcinome médullaire, mettant en évidence que cette tumeur produisait aussi les enzymes : Histaminases

3 - 4 dihydroxy L phenylalanine décarboxylase (DOPA décarboxylase) principalement.

Mais d'autres enzymes furent dosés : tels que des Monoamines oxydases qui agissent sur l'histidine et ornithine décarboxylase, catalysant la synthèse d'histamine et putrescine (deux substrats de la diamine oxydase ou histaminase).

Et enfin, l'acide L amino aromatic décarboxylase qui catalyse la décarboxylation d'une variété d'acides aromatiques L amino et se distingue de l'histidine décarboxylase.

Une étude de l'activité Histaminase dans le carcinome medullaire fut entreprise par BEAVEN et KEISER qui constatèrent que quelques sujets avec cette tumeur présentaient un taux d'histaminase active sérique anormalement élevé.

Un bilan fut pratiqué sur 243 sujets, et volontaires. Voici les résultats :

1°) Chez 77 volontaires normaux : les taux d'histaminases sériques s'échelonnent de 0,3 à 6,3 U/ml de sérum avec un taux moyen d'environ 1,7 U/ml (les valeurs supérieures à 2 déviations standards par rapport à la moyenne furent considérées être élevées, supérieures à 3,5 U/ml).

2°) Chez 49 sujets avec CMT : les taux allèrent de 0,8 à 150 U/ml et furent élevées chez environ 1/2 des sujets. Les plus grandes valeurs se retrouvant chez les sujets avec métastases. Les taux d'activité histaminase furent indépendants du caractère sporadique ou familial de l'affection.

Au sein d'une famille, les membres qui apparemment étaient libres d'affections eurent des taux d'histaminase active sensiblement normaux.

3°) Chez 56 sujets présentant d'autres néoplasies, les taux d'histaminase sérique ne furent pas élevés, excepté chez une femme atteinte d'adénocarcinome pulmonaire, qui eut un taux sérique de 5,6 U/ml.

Après l'ablation de la thyroïde, les taux redevinrent normaux chez les sujets avec tumeur localisée, mais restèrent hauts chez beaucoup de sujets avec tumeur métastatique contrastant avec les taux de calcitonine sérique écroulés. Il semblerait donc que les métastases aussi bien que la tumeur primaire contribuent à la haute activité enzymatique sérique chez les sujets.

Par extension des dosages de l'activité histaminase sérique pourraient donner une indication de l'évolution de la maladie.

L'existence ou l'apparition de métastases se traduisant par une élévation du taux histaminase sérique.

Les seules autres situations avec activité histaminase sérique élevée étant

- La grossesse (27,28)
- Après injection d'héparine (29,30)

Les mesures d'histaminase active sérique pourraient donc constituer un test utile dans la détection de tumeurs résiduelles après chirurgie bien que tous les sujets avec carcinome médullaire n'aient pas des taux élevés, ce qui diminue la sensibilité de ce test, par rapport aux dosages de la calcitonine sérique.

Sur le plan tissulaire, les taux d'histaminase étudiés chez 17 sujets (KEIZER) oscillèrent de 260 à 13 000 U/g. Les valeurs dans le tissu thyroïdien normal étant de 6 à 14 U/g.

Les taux furent élevés dans tous les tissus contenant des foyers même microscopiques tumoraux. Les seuls tissus humains normaux à présenter un taux élevé sont les reins et l'iléon. Tous les autres tissus ont une activité moyenne inférieure à 25 U/g. L'histaminase tissulaire est inhibée après administration de son inhibiteur spécifique : L'aminoguanidine.

Par l'utilisation de cet inhibiteur, certains travaux ont montré que le renouvellement total de l'enzyme dans le sérum se ferait tous les 2 jours. Pour d'autres la production serait continue et la libération de l'enzyme dans la circulation serait également continuelle.

La présence et la libération d'histaminase sérique à des taux élevés par le carcinome medullo thyroïdien permet en outre, d'expliquer la négativité dans plusieurs cas du test à l'histamine, malgré l'existence de phéochromocytome au sein du syndrome de SIPPLE.

HUKANSON, OWMAN et SCUDLER (33), ont montré que l'activité DOPA décarboxylase dans la thyroïde , d'espèces variées, était fonction du nombre de cellules "C" parafolliculaires présentes.

Puisque le carcinome medullo-thyroïdien est présumé être une tumeur à cellules parafolliculaires, des auteurs ont cherché si cette tumeur contenait de la DOPA décarboxylase. Des études faites par ATKINS ont montré que la tumeur contenait un haut taux de l'enzyme.

Les taux en effet ont oscillé de 750 à 910 U/g et furent environ 30 à 90 fois supérieurs à ceux de la thyroïde adjacente.

Cette DOPA décarboxylase fut inhibée par ses inhibiteurs spécifiques : MK 486 et ∝ METHYL DOPA. Si le rôle de l'histaminase n'est pas encore élucidé, il semble par contre que la DOPA décarboxylase puisse avoir son importance dans la sécrétion de la calcitonine par cette tumeur (KEISER).

Bien que rien de définitif n'ait été prouvé jusqu'alors sur ce point.

Quant à la libération augmentée de calcitonine sérique par la tumeur, nous n'apporterons que peu de choses, ce fait étant connu depuis plusieurs années.

La revue de la littérature montre cependant que bien peu de sujets avec le syndrome de SIPPLE eurent des dosages de calcitonine circulante. PALOYAN parle néanmoins d'une augmentation atteignant 250 à 750 fois, les valeurs normales. BILKIN et SEDANO présentèrent un cas avec un taux de calcitonine circulante à 2,4 ng/ml (normale : 0,02 à 0,4).

En 1973 GANIDO RUSSO, TREMBLAY et coll, présentèrent 2 observations

1°) Carcinome medullo-thyroïdien asymptomatique avec un taux de calcitonine plasmatique à 2,4 ng/ml (normale 0,02 à 0,4).

La thyroïdectomie pratiquée sur suspicion révéla un carcinome medullaire du lobe droit.

2°) Carcinome medullo-thyroïdien avec nodule palpable plus hyperplasie parathyroïdienne avec un taux de calcitonine circulante inférieure à 0,1 ng/ml et une teneur en calcitonine du tissu thyroïdien par contre de 48 MRC U/g (normale : 0,05 à 0,25 MRC U/g . Donc fausse réponse négative.

Cette élévation de la thyrocalcitonine circulante qui est due à la sécrétion de calcitonine par les cellules parafolliculaires qui constituent cette tumeur, peut être considérable mais peut aussi être absente nécessitant la prudence dans l'utilisation de ces mesures pour le dépistage des sujets suspects.

DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES

Nous avons pu remarquer dans un grand nombre de cas, les difficultés diagnostiques et surtout le retard de ce diagnostic par rapport à l'apparation des premiers symptômes. Ce fait fut vérifié pour le phéochromocytome où la symptomatologie précède en moyenne de 6 ans le diagnostic. D'autre part, dans environ 50% des cas, le diagnostic de carcinome medullo-thyroïdien précéda celui de phéochromocytome alors que les signes de celui-ci étaient antérieurs. Le diagnostic clinique, pour sa précocité, devra tenir compte de la fréquence des formes asymptomatiques, pseudo basedowiennes, orientant souvent à tort sur l'aire thyroïdienne.

Quant au diagnostic de carcinome médullaire thyroïdien, il semble qu'il soit dû dans 56% des cas à la découverte fortuite ou non d'un goître ou d'un nodule. Pour 14% par autopsie. Notons dans tous les cas, une longue évolution asymptomatique où la tumeur est en général ignorée. Cet élément explique qu'à l'heure du diagnostic, la présence de métastases fut notée dans 45% des cas répertoriés.

En conséquence, afin de faciliter et d'améliorer la précocité des diagnostics, on tend de plus en plus, pour l'un comme pour l'autre, à développer les techniques biologiques, utilisant le dosage des substances spécifiques libérées par ces tumeurs.

1°) Le phéochromocytome

Il s'agira pour cette tumeur du dosage des catécholamines (hormone vasopressive synthétisée et secrétée par la medullo surrénale). Ces dosages s'effectueront d'une part dans le plasma, d'autre part dans les urines. Ils sont remarquables du point de vue diagnostic par leur fidélité, pas de fausse positivité et des réponses négatives malgré la présence d'une telle néoplasie, sont exceptionnelles à condition, bien sûr, de pratiquer des dosages multiples, répétés et non seulement des catécholamines totales mais aussi des différentes fractions : adrénaline, noradrénaline, métanéphrine, normétanéphrine et VMA.

Nous avons pu remarquer que très souvent, la noradrénaline, proportionnellement augmentait plus que l'adrénaline, constituant de 60 à 80% des catécholamines totales (normalement 20 à 50%).

Dans les cas douteux à dosages limités et, sans hypertension évidente continue ou paroxistique, on peut avoir recours aux tests de stimulation. Le principe général consiste à provoquer une libération de catécholamines par la tumeur, entrainant l'apparition de taux franchement anormaux, qui se visualisent classiquement par une nette élévation de la pression artérielle. Différentes substances peuvent être utilisées par exemple histamine, tyramine, glucagon, sulpiride.

Nous ne décrirons pas ces différents tests, nous donnerons simplement leurs critères de positivité : on admet comme réaction positive toute élévation tensionnelle d'au moins 35 mmHg pour la maxima (systolique) et 25 mmHg pour la minima (diastolique).

Précisons cependant que le test à la régitine se différencie des autres. La régitine, en effet, est un antagoniste compétitif de la noradrénaline entrainant le blocage des récepteurs alpha. Dans sa forme typique, l'injection de 5 mg de régitine en I. V. provoque une chute tentionnelle de l'ordre de 10 à 30 mmHg. Le risque de graves hypotensions secondaires limitent donc actuellement son emploi.

Ces tests peuvent donc aider au diagnostic cependant, le critère de l'élévation tensionnelle réationnelle à l'administration des différents produits pharmacologiques, n'est pas toujours un paramètre fidèle.

Les paramètres les plus directs et fidèles résident encore, dans les dosages associés des taux de catécholamines (adrénaline, et noradrénaline) plasmatiques avant et après l'administration de substances stimulantes (voir tests cités).

1°) Test à l'histamine (MANNING) : femme de 28 ans

Temps	Adrénaline plasmatique	catécholamines urinaires
0	2,1 ug/l	0
histamine		
1 mn	11,9 ug/l	
3 mn	11 ug/l	
		après le test : 110 ug/j

2°) Test au glucagon (Garido-Russo)
Sujet L. F. avant excision du phéochromocytome.
1 mg I. V.

0	100/70	0,25	0,54
2	240/160	6,08	3,55
10	120/80	1,96	2,47

Autres révélateurs de tumeurs medullo surrénaliennes; les perturbations du cycle glycémique et du test d'hyperglycémie provoquée.

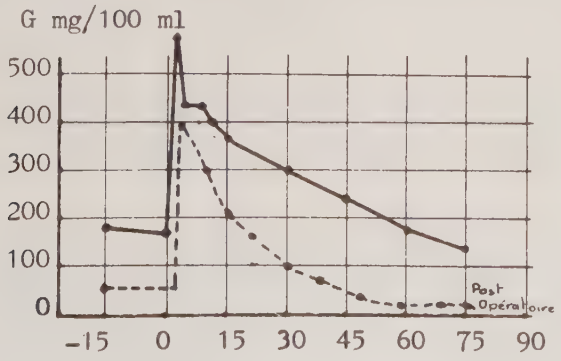
Remarquons en effet, le cas rapporté par PEDINIELLI, d'un sujet traité pour diabète sucré résistant, qui guérit de façon spectaculaire après excision d'un pheochromocytome.

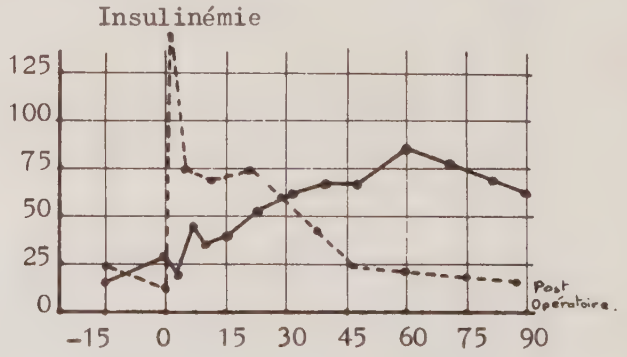
Les résultats caractéristiques sont :

1°) Fluctuations de la glycémie à jeûn : par exemple (ARNOULD) de 0,65 à 1,92 g/l

2°) Glycémie post prandiale fréquemment élevée. 2,18 g/l (SAROSI)

3°) Perturbation du test d'hyperglycémie provoquée. La courbe du glucose est de type diabétique, avec applatissement de celle de l'insulinémie.
Courbes présentées par Garrido-Russo, avant et après excision du pheochromocytome.





Ces résultats sont liés à la présence en excès d'amines vasopressives sériques. Ces amines agissent surtout en freinant la sécrétion d'insuline. Beaucoup plus accessoire dans le mécanisme de l'hyperglycémie est l'augmentation de la glucogénolyse. Citons encore (bien que très discutée) l'éventuelle possibilité d'une inhibition de l'action périphérique de l'insuline via une élévation des acides gras libres.

La plupart des sujets ayant présenté ce type de courbe d'allure diabètique, ont corrigé ces paramètres après excision du pheochromocytome responsable.

Comme l'illustre les courbes rapportées ci-précédemment. Comme l'illustre également notre cas clinique, dont les tests d'hyperglycémie provoquée post-opératoires furent négatifs.

Ultérieurement, le siège de la tumeur peut être précisé par U. IV., artériographie surrénalienne ou retropneumo péritoine.

2°) Le carcinome medullaire de la thyroïde

Les épreuves fonctionnelles thyroïdiennes sont insuffisantes pour faire un diagnostic de carcinome medullo thyroïdien. Bien souvent d'ailleurs ces épreuves (P. B. I. fixation I 131, etc.) sont normales ou montrent une hypofixation (LJUNGBERG, GORLIN, MIRKIN, ANDERSONTE).La cartographie peut également être normale (ANDERSONTE, PEDINIELLI) ou montrer une aire froide (PALOYAN, DECOULX). Quant au métabolisme basal, nous avons vu qu'une élévation notoire pouvait être due aux amines vasopressives d'un pheochromocytome.

Au total donc, les seuls éléments de diagnostic précis et surtout précoce seront encore les dosages biologiques. Si toutefois existe une substance spécifique. Une telle substance a été mise en évidence, il s'agit de la thyrocalcitonine. C'est une hormone hypocalcémiante, secrétée par les cellules parafolliculaires qui constituent cette tumeur.

La technique consiste à doser le taux de calcitonine plasmatique (ce qui peut se faire par radioimmunologie) soit les taux basaux, soit après infusion de calcium.

Bien que peu de sujets aient subit jusqu'alors de tels dosages, il semble que ce moyen diagnostic soit celui de l'avenir, surtout en matière de dépistage. Certains individus appartenant à des familles avec haute incidence de carcinome medullo thyroïdien, ont déjà subit une thyroïdectomie sur le seul critère d'une calcitonine plasmatique élevée (MELVIN, TASHJAN). Le neoplasme fut toujours retrouvé. Aucun résultat faussement positif n'a été rapporté dans la littérature anglosaxonne. Par contre, il peut arriver, quoique très rarement, qu'un malade porteur de carcinome medullo thyroïdien ait des chiffres de calcitonine tout à fait normaux, même en présence d'une hyperparathyroïdie (Garrido Russo). Un cas semblable fut rapporté par KEISER et BEAVEN, et fut déjà relaté dans le chapitre Biochimie.

Ce cancer est producteur également d'enzyme histaminase, et nous avons montré antérieurement que les mesures des taux d'histaminases sériques pourraient constituer un procédé utile dans le dépistage des métastases et dans la surveillance évolutive post opératoire.

L'apparition ou l'existence de métastases d'un carcinome medullo thyroïdien se traduisant par une augmentation ou la persistance d'un plateau anormalement élevé du taux des histaminases sériques. Idem si persiste un résidu neoplasique après la thyroïdectomie.

Le grand intérêt de ces dosages biologiques est donc préventif. Permettre un dépistage très précoce de ces tumeurs, qui nous l'avons vu ont une évolution lente, mais mortelle, néanmoins, dans bon nombre de cas, par la diffusion métastatique.

3°) Pour le diagnostic d'hyperplasie ou adenome parathyroïdien, nous avons vu que dans environ 70% des cas, la découverte était post mortem ou fortuite au cours de la thyroïdectomie totale.

Une hypercalcémie fut présente dans 50% des cas, avec retour à des chiffres normaux après excision des glandes.

L'hypophorémie suit parallèlement, mais les phosphatases alcalines sont souvent normales.

En conclusion, la conduite à tenir pour le dépistage du syndrome de SIPPLE chez des sujets suspects, car membres d'une lignée affectée pourrait se résumer comme suit (dans l'idéal) :

1°) Etude de l'histoire familiale et clinique, s'il y en a une
2°) Prise de la TA, palpation du cou
3°) Dosages biologiques sériques :
- calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines.
- calciurie, phosphaturie
- calcitonine voire si besoin histaminases (si possible)
- catécholamines plasmatiques : adrénaline, noradrénaline, métanéphrine, normétanéphrine
- tests d'hyperglycémie provoquée

4°) Collection des urines des 24 heures pour dosages des catécholamines urinaires, V. M. A.
5°) En cas de doutes, tests de stimulation.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Le mécanisme pathogénique du syndrome de SIPPLE à savoir phéochromocytome, carcinome medullo-thyroïdien, hyperplasie ou adénome parathyroïdien a fait couler beaucoup d'encre depuis que cette association fut considérée comme entité définie.

SIPPLE, qui le premier établit cette notion de syndrome à propos de cette association, suggéra une intéraction hormonale pour expliquer son mécanisme.

Il s'appuya d'une part, sur le fait que le phéochromocytome par la libération souvent intermittente et massive de catécholamines dans le sang, provoquerait des fluctuations dans la libération de l'hormone TSH, selon le processus suivant :

1°) Une ↗ catécholamine ⟶ ↘ TSH sécrétée

2°) La ↘ TSH ⇢ ↘ Hormones thyroïdiennes sécrétées

3°) Cette ↘ d'hormones thyroïdiennes ⟶ ↗ TSH secrétée, une nouvelle libération d'adrénaline entrainant une nouvelle baisse de la TSH.

D'autre part, se basant sur l'expérimentation animale qui a permis de produire des tumeurs thyroïdiennes bénignes et malignes :

1°) Par administration prolongée de Thiouracil qui est présumé produire une hausse de la sécrétion TSH.

2°) Plus facilement en alternant Thiouracil et Iode, ce qui entraine succèssivement des taux élevés et bas de TSH.

SIPPLE considéra donc, que les fluctuations de TSH liées aux tumeurs productrices d'adrénaline, pourraient (des années plus tard) occasionner le développement d'un carcinome thyroïdien chez ces sujets. (bien que l'expérimentation animale par injection d'adrénaline n'ait jamais pu entrainer que des hyperplasies thyroïdiennes). Cette hypothèse fut très rapidement infirmée par le rapport de différents cas où le carcinome medullo-thyroïdien existait franchement, plus de 10 ans, avant l'apparition du phéochromocytome (citons pour exemple, notre cas qui subit une thyroïdectomie à 23 ans et présenta un phéochromocytome à 38 ans).

Les auteurs se tournèrent dès lors, vers l'hypothèse génétique, qui s'avère toujours être la plus plausible.

Celle-ci fut envisagée dès CUSHMAN, NOUROK et MANNING pour le phéochromocytome admettant une transmission héréditaire autosomique sur un mode dominant, le problème du carcinome thyroïdien, par contre, resta entier. Considéré comme coïncidence par MANNING, NOUROK essaya d'établir un lien de cause à effet avec la thyroïdite d'hashimoto, puis il envisagea la possibilité d'une adénomatose familiale polyendocrinienne vraissemblablement à transmission autosomique dominante. Il tenta des rapprochements avec le syndrome de ZOLLINGER ELISON et WERMER proposant une mosaïque pléiotropique comme mécanisme génétique de cette pathogénie.

KAYE et ZAK reprirent le postulat de WERMER disant que "les adénomes familiaux endocriniens sont multiples plutôt qu'isolés et apparaissent simultanément dans les 2 parties des organes doubles".

D'où le rapprochement immédiat avec la grande incidence de la bilatéralité des tumeurs medullo-surrénaliennes dans le syndrome de SIPPLE.

Mais l'introduction d'un néoplasme malin tel que le carcinome medullo-thyroïdien dans le chassis de "l'adématose familiale" resta difficile.

Il leur sembla plus concevable, d'assurer que la malignité serait secondaire à un adénome thyroïdien préexistant. En considérant dès lors, que le cancer thyroïdien évoluerait en oblitérant tout son point d'origine de telle sorte qu'aucune coupe de la glande ne puisse le révéler. Les rapports concernant de grandes lignées familiales avec le syndrome vinrent peu à peu confirmer cette hypothèse génétique.

Restait à établir le mode d'hérédité :

1°) L'hérédité récessive liée au sexe ne put être envisagée puisque l'étude de différentes familles montrait des transmissions père-fils (CUSHMAN), mère-fille (LJUNGBERG) par exemple.

2°) L'hérédité récessive autosomique : elle aurait nécessité la notion de mariages consanguins au sein des familles atteintes. Or, l'étude de différentes lignées généalogiques, par exemple, celles de LJUNGBERG et KEISER ne mit pas en évidence de tels mariages.

3°) Restait la possibilité d'une hérédité autosomique dominante, qui se caractérise (NEEL) par "une transmission directe de génération en génération.

- une atteinte de 50% des enfants du sujet
- à peu près une égale fréquence dans les 2 sexes

La transmission du syndrome à travers 2 ou 3 générations et plus, a bien été observée. La présence occasionnelle de générations "sautées" et l'existence de seulement l'un ou l'autre des néoplasmes chez quelques membres d'une famille affectée, suggère que comme dans d'autres transmissions autosomiques dominantes, les manifestations phénotypiques du gène défectueux puissent être très variables. Malgrè la relative prédominence pour le sexe féminin constatée sur notre échantillon de 145 sujets dont 66 hommes et 88 femmes, néanmoins, il semble admit que ce syndrome obéisse à ce mode de transmission.

Quant aux cas sparodiques tels que ceux rapportés, entre autres, par STANLEY PALOYAN et ARNOULD. Ils représentent probablement de nouvelles mutations dominantes. Encore que l'absence possible de symptômes significatifs, que le manque de contact avec les différents membres des familles et le caractère incomplet de certains rapports, doivent faire considérer que dans un certain nombre de cas sporadiques, une étude plus poussée aurait pu découvrir l'existence de proches affectés.

Reste à élucider la nature exacte du gène basal défectueux.

LJUNGBERG par l'étude biochimique du carcinome médullo-thyroïdien mit en évidence des propriétés tinctoriales, similaires à celles du phéochromocytome mais, d'intensité moindre et, suggéra que le syndrome fut une "chromaffinomatose familiale".

L'idéal pour arriver à une explication satisfaisante de la pathogénie du syndrome de SIPPLE, serait de trouver une origine embryologique commune aux différents composants.

Or, si les cellules chromaffines de la medullo surrénale et les cellules nerveuses des névromes que l'on retrouve associés dans 20% des cas, proviennent du neuroderme qu'en est-il pour le carcinome médullaire ?

L'épithélium thyroïdien provient de l'endoderme mais il est finalement concevable que l'apparence inhabituelle et particulière du carcinome médullaire, dans lequel la formation de follicules n'a jamais été observée puisse présenter une origine différente.

L'étude expérimentale chez les animaux mit en évidence des cellules parafolliculaires, sécrètrices de calcitonine et de 5 OH tryptamine chez le mouton.

La mise en évidence d'une sécrétion considérable de thyrocalcitonine (250 à 750 fois la normale (PALOYAN)) et la présence de 5 OH tryptamine dans la tumeur médullaire conduit à la considérer comme dérivée des cellules parafolliculaires.

Ce concept néanmoins fut longtemps rejeté, du fait que les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde sont connues comme migrant des derniers corps branchiaux (donc de la 6ème poche branchiale) qui embryologiquement sont dérivés de l'endoderme pharyngé.

Depuis fut admise l'hypothèse de PEARCE, selon laquelle quelques composants cellulaires du dernier corps branchial pourraient dériver d'éléments neuroblastiques migrés. Les cellules parafolliculaires auraient ainsi une origine neurodermique et représenteraient une des familles cellulaires à sécrétion polypeptidique. Dès lors, le carcinome médullaire de la thyroïde pouvait être considéré comme une tumeur ayant son origine dans la crête neurale.

En conséquence, le syndrome entier put être unifié sur la base d'une défectuosité dans un seul système cellulaire.

GORLIN discutant une extension éventuelle du syndrome neuromes muqueux multiples, soulève l'hypothèse que les cellules du courant central et peut être périphérique de la crête neurale pourraient coloniser le cordon antérieur et ses dérivés. Des études auraient démontré l'invasion de la trachée et des bronches (LE DOURIEN et LELIEVRE).

Il semblerait que de telles cellules dispersées, comme les cellules parafolliculaires thyroïdiennes, chromatoffines medullo surrénaliennes, mélanocytes, tractus gastro-intestinal, trachée et bronches etc. prendraient naissance (GORLIN) de l'APUD (amine précurseur à l'utilisation et décarboxylation) des cellules de la crête neurale quand un gêne répresseur serait défectueux.

GORLIN insiste sur les analogies ultra structurales et histochimiques de ces cellules et des néoplasmes auxquels elles peuvent donner naissance, surtout sur le plan biochimique.

Il rapproche les tumeurs malignes des ilots de LANGERHANS qui produisent l'insuline mais, aussi ACTH, MHS, glucagon, vasopressine, parathormone, gastrine sérotonine, au thymome épithélial (parathormone, vasopressine, sérotonine, ACTH, MSH).

Tumeur carcinoïde bronchique, gastrique et pancréatique (ACTH, MSH, Ad, Nad, sérotonine, 5 OH tryptanine).

Phéochromocytome : (Ad, Nad, ACTH, 5 OH tryptamine)

Carcinome médullo thyroïdien : sérotonine, prostaglandines, ACTH, 5 OH tryptamine histaminase et surtout sa propre particularité la thyrocalcitonine.

Ce qui pourrait ouvrir la porte à un élargissement de ce syndrome.

Les études sur la production d'amylose par le carcinome médullo thyroïdien et son rapprochement avec les autres tumeurs présentant cette propriété, pourrait (GORLIN) faire admettre que le syndrome muqueux appartient au schéma des syndromes neuroendocriniens.

Il se pose également le problème de l'hyperplasie ou adénome parathyroïdien considéré actuellement comme 3ème partie de ce syndrome bien que souvent sans conséquence physiologique et de ce fait, diagnostiqué souvent soit, lors de la chirurgie thyroïdienne, soit post mortem. A ce niveau, bien sûr la découverte d'une sécrétion accrue de thyrocalcitonine dans le syndrome, contrastant avec le peu d'anomalie du bilan phosphocalcique fit penser à un mécanisme fonctionnel réactionnel.

(PALOYAN) en pathologie vétérinaire, des modifications hyperplasiques ont été trouvées dans les parathyroïdes de vache, liées à une hypocalcémie. Ce syndrome fut pensé être causé par la brusque libération de grandes quantités de thyrocalcitonine. Sur le plan expérimental, l'hyperplasie parathyroïdienne a été produite par l'administration à long terme de glucagon, autre hormone entrainant l'hypocalcémie.

L'analogie fut faite et l'hypothèse d'une hyperplasie parathyroïdienne secondaire et compensatrice de l'hypocalcémie liée à la libération massive de thyrocalcitonine par le carcinome médullo thyroïdien, est née.

L'hypercalcémie rencontrée dans environ 24 cas de syndrome de SIPPLE avec affection parathyroïdienne s'expliquerait par une autonomisation tertiaire d'un adénome sur une parathyroïde hyperplasiée. Quant aux rares observations avec hypocalcémie, DECOULX les attribue à un épuissement des parathyroïdes.

La présence de cette hyperplasie parathyroïdienne dans le syndrome de SIPPLE a entrainé chez de nombreux auteurs des investigations incluant cette entité avec un autre syndrome endocrinien héréditaire. Le syndrome de LLOYD ou WERMER ou adenomatose endocrinienne multiple familiale.

SHIMKE explique ce point commun entre ces deux syndromes héréditaires par la possibilité d'un chevauchement phénotypique.

STEINER dans une revue récente fit une distinction nette entre ces deux entités, les classant en type 1 et type 2 (syndrome de SIPPLE). Nous avons vu cependant à propos de quelques cas (adénome hypophysaire etc.) que leur multiplicité pourrait faire naitre un doute sur le caractère définitif de cette ségrégation. Pour en revenir à la pathogénie de l'hyper parathyroïdisme, il faut noter le cas rapporté par STEINER qui présentait des adénomes parathyroïdiens sans carcinome médullaire.

L'observation de KEISER qui note un hyperparathyroïdisme chez un sujet avec seulement un foyer microscopique de carcinome medullo thyroïdien et sans augmentation du taux de calcitonine circulante.

D'autres évidences sur ce point de vue, furent apportées par MELVIN qui nota des taux de parathormone sérique élevés chez de jeunes membres d'une parenté, avec syndrome de SIPPLE, qui montrèrent des taux normaux de calcitonine.

Il semblerait donc que l'hyperparathyroïdisme soit bien un composant inhérent au syndrome de SIPPLE et que bien que d'origine endodermique, cette affection puisse, par des intermédiaires pathogéniques encore pas élucidés, résulter de la même défection génétique que le phéochromocytome, le carcinome medullo thyroïdien et éventuellement la neurofibromatose associée. Le syndrome se trouverait donc unifié par une origine commune à tous ses éléments, origine qui serait liée à une dysplasie des cellules de la crête neurale.

TRAITEMENT

Il est essentiellement chirurgical, en commençant par le phéochromocytome de préférence, pour éviter les accidents tensionnels lors de l'intervention thyroïdienne.

Pour le phéochromocytome, après avoir confirmé le diagnostic par des épreuves chimiques (dosages des catécholamines, VMA, glycémie et tests de stimulation si besoin), radiologiques (UIV, artériographie, retropneumopéritoine), l'exérèse s'impose.

Il fut noté dans quelques cas, en post opératoire, un retard à la normalisation du taux des catécholamines, surtout de la noradrénaline, chez notre sujet L., normalisation seulement après un mois. Ce retard pourrait faire craindre la persistance d'un foyer néoplasique minime, qu'il faut éliminer par les examens complémentaires et surtout une surveillance régulière du sujet. Certains préconisent de laisser un moignon de tissu sain en place, afin de permettre une opothérapie compensatrice à faibles doses. Notons néanmoins dans ce cas, le risque, bien que très minime de récidive, ajouté à celui beaucoup plus important d'un développement ultérieur d'un ou de foyers néoplasiques microscopiques laissés en place.

Leurs modifications et améliorations étant incessantes d'une année à l'autre, d'un chirurgien à l'autre, nous n'aborderons pas la description des techniques opératoires et pharmacologiques pré et pendant l'intervention. Sachons simplement que la surrénalectomie étant presque toujours bilatérale, il est assez courant de pratiquer une prémédication de couverture par cortisone ou hydrocortisone dans les 48 à 72 heures qui précèdent.

Le traitement du carcinome medullo thyroïdien est lui aussi, chirurgical c'est la thyroïdectomie totale préconisée par la grande fréquence d'atteinte bilatérale (80%), et par la multiplicité des foyers tumoraux.

L'approche idéale semble être l'incision cervicale transversale standard permettant l'exploration parallèle des parathyroïdes.

Il faut lui associer une lymphadenectomie régionale, puisque 50% des métastases siègent sur les lymphatiques.

Le pronostic immédiat et à long terme est le meilleur des tumeurs malignes thyroïdiennes, la survie moyenne étant de 6 ans au moins (un cas de survie à 20 ans). Une opothérapie de soutien ou compensatrice est souvent nécessaire.

Les parathyroïdes seront examinées au cours de l'intervention thyroïdienne et toute augmentation de volume entrainera l'ablation de la glande. Le problème fut posé d'une excision systématique des 4 glandes, chez les sujets normocalcémiques. KEISER considère ce fait comme abusif et préconise de laisser en place les glandes de volume normal, en dehors des cas d'hypercalcémie, évitant ainsi, les risques d'hypocalcémie chronique. Une revue de la littérature mondiale soutient ce point de vue, en ce sens, qu'aucun sujet avec parathyroïdectomie partielle n'eut de récidive hypercalcémique rapportée.

Néanmoins, il est bien évident que la réapparition d'une hypercalcémie nécessiterait une réexploration chirurgicale.

CONCLUSIONS

L'étude rétrospective de 145 sujets (tirés de la littérature mondiale) avec syndrome de SIPPLE à savoir :

Association chez un même sujet d'un pheochromocytome, d'un carcinome medullaire de la thyroïde et éventuellement d'adénomes ou hyperplasie parathyroïdiennes,

ainsi que l'adjonction d'un nouveau cas typique : M. Jean Claude L. hospitalisé dans le service du professeur TCHERDAKOFF (en 1972) à l'hôpital BROUSSAIS, nous conduit :

1°) A formuler des conclusions statistiques résumées ci-dessous.

D'abord, sur l'âge d'apparition ou plutôt de diagnostic, qui s'échelonne de 4 ans à 76 ans, avec néanmoins une prédominance pour la 4ème décennie, la moyenne étant de 39 ans (42 ans pour les hommes et 35 ans pour les femmes).

Puis sur les différents composants du syndrome.

La tumeur medullo surrénalienne est retrouvée dans environ 75% des cas soit seul (20%), soit associé au cancer thyroïdien (80%). Les 20% étant vraissemblablement dus au caractère d'apparition dans le temps très étagé de ces différents néoplasmes.

Pour 75%, le diagnostic fut clinico biologique, après un intervalle d'attente de 6 ans en moyenne. Une remarque sur le syndrome Basedowiforme retrouvé dans 20% des cas et qui a souvent constitué une cause de retard diagnostique par orientation sur l'aire thyroïdienne. Notons une bilatéralité des tumeurs surrénaliennes dans 70% (alors qu'une étude semblable sur des cas de phéochromocytome seul, ne montra une bilatéralité que dans 10% des cas). Quelques récidives ont été notées, soit homolatérales, soit controlatérales, voire même dans une surrénale accessoire (LJUNGBERG). La taille de cette ou ces tumeurs est variable, comparée le plus souvent à un oeuf de pigeon ou à une orange.

Le pourcentage de malignité est faible, pratiquement nulle, parmi les sujets recensés, il n'a guère été retrouvé de métastases. En conséquence, la mortalité liée directement à la tumeur est faible : 5 cas/90, dont trois par choc.

L'identification précise du type de cancer thyroïdien rencontré dans ce syndrome, ne date que de 1959 et ce fut HAZARD qui détermina ses critères propres et lui donna le nom de "carcinome medullaire de la thyroïde à stroma amyloïde". Sur le plan histologique, il se caractérise par un polymorphisme cellulaire, l'existence d'infiltrats amyloïdes, un degré moindre de malignité par rapport aux carcinomes anaplasiques, folliculaires ou papillaires et une grande activité biochimique. Il fut en effet retrouvé dans le tissu tumoral divers produits de sécrétion tels que : Sérotonine, prostaglandines (rendues responsables de la diarrhée incoercible répartie sur tout le nicthémère dans 30%).

ACTH (à noter plusieurs cas de S D de CUSHING associé)

Des enzymes comme la DOPA décarboxylase qui interviendrait dans la sécrétion de la thyrocalcitonine.

Comme l'histaminase dont le rôle est encore peu élucidé mais dont les dosages permettraient une surveillance post opératoire, tant pour l'apparition de métastases, que pour déterminer la persistance d'éventuelles tumeurs résiduelles.

Enfin et surtout la calcitonine, dont les taux peuvent aller de 250 à 750 fois la normale, dont les dosages sont de grand intérêt pour le diagnostic précoce et le dépistage des sujets suspects.

Dans notre étude présente, nous avons relevé 124 cas de cancer thyroïdien, soit 80% des personnes impliquées. Parmi ces cas, 76% étaient familiaux, et 80% associés à un phéochromocytome. Notons cependant la relative rareté générale de ce type de cancer puisque ne constituant d'après WOOLNER, que 3,5 à 6,5% de tous les épithéliomas thyroïdiens. Que ce cancer peut apparaitre dans l'enfance, mais n'est généralement pas diagnostiqué avant la trentaine. Là encore, notion de bilatéralité dans 70% des cas. Bien que peu agressive, elle s'accompagne de métastases pour 45% et, celles-ci touchent principalement les lymphatiques et le foie.

Notons aussi que 80% de la mortalité au cours d'un syndrome de SIPPLE est due au carcinome medullo thyroïdien et surtout par diffusion métastatique. Néanmoins, l'évolution reste favorable puisque 45% des sujets étudiés ont eu en moyenne une survie de 6 ans. Pronostic qui d'ailleurs serait amélioré par une plus grande précocité de diagnostic.

L'atteinte parathyroïdienne fut retrouvée dans 35% des cas rapportés dans la littérature. Mais seulement 25% présentèrent le syndrome complet. Lorsqu'elle existe, l'atteinte touche 3 ou 4 glandes parathyroïdes et peut se traduire par des signes d'hyperparathyroïdisme biologique, principalement hypercalcémie, hypophosphorémie, les phosphatases alcalines étant souvent normales. Les signes radiologiques sont négatifs dans 90% des cas.

Quant aux nevromes muqueux multiples, ils furent rapportés chez 20% des sujets atteints, mais leur lien étroit avec le syndrome est encore discuté, malgrè la mise en évidence d'une origine embryologique apparemment semblable.

D'autres néoplasies juxtaposées ont été rapportées (par exemple un adenome hypophysaire, un carcinome bilatéral du sein), mais faute de multiplicité dufait, sont considérées comme fortuites.

2°) Rappelons quelques points diagnostiqués importants. En insistant sur le fait que l'intérêt primordial du syndrome de SIPPLE réside dans sa curabilité s'il est détecté précocément, et la nécessité, de toujours rechercher les autres éléments du syndrome, lorsqu'on en a identifié un, et à faire une enquête familiale aussi complète que possible quand on a trouvé un individu atteint. Dans la poursuite de ces objectifs, il est important de savoir utiliser toutesles aides diagnostiques disponibles.

Rappelons d'abord, bien que peu valable dans ce but, car de faible prévalence (36% des cas), la possibilité d'un diagnostic radiologique significatif, pour ne pas dire pathognomonique du carcinome medullo thyroïdien. Il s'agit de la recherche par un cliché du cou des calcifications typiques de ce cancer à savoir : "calcifications en conglomérats très denses et irréguliers, ressemblant plus à une inflammation qu'à des calcifications". Le siège thyroïdien sera confirmé par la projection de l'image dans la clarté trachéale sur le cliché de profil. Nous avons vu que certaines métastases (lymphatiques ou hépatiques) pouvaient présenter ces mêmes calcifications typiques et orienter ainsi vers la tumeur mère.

Actuellement plus fidèles et plus sûrs, sont encore et surtout les procédés biologiques. Réinsistons pour le phéochromocytome sur la grande valeur diagnostique du dosage des catécholamines et VMA, avec si besoin recours aux tests de stimulation ou pour le dépistage au fidèle test d'hyperglycémie provoquée qui montre dans ce cas une courbe de type diabétique qui regresse après intervention.

Pour ce qui est du carcinome medullo thyroïdien, la méthode permettant le diagnostic le plus précoce, le plus sûr et, le meilleur dépistage est à ce jour le dosage du taux de calcitonine sérique.

Cette calcitonine est une hormone hypocalcémiante sécrétée par les cellules parafolliculaires qui constituent la tumeur. Les taux, nous l'avons vu, peuvent atteindre 250 à 750 fois la normale qui est de : 0,02 à 0,4 ng/ml de plasma.

Ce test est fidèle, pas de fausse positivité notée à ce jour, sensible, les résultats sont anormaux pour des foyers tumoraux microscopiques et asymptomatiques, seul point noir, possibilité d'une calcitonémie normale malgré la présence d'un carcinome medullo thyroïdien qui de plus s'associait à une hyperthyroïdie (2 cas semblables rapportés dans la littérature). Donc toujours rester critique de ses résultats, en fonction des autres éléments en possession.

Quant au mécanisme physio-pathologique du syndrome, nous avons vu qu'après bien des hésitations, bien des tatonnements, l'origine génétique avec transmission sur un mode autosomique dominant fut confirmée. L'unification du syndrome étant acquise sur la base d'une origine embryologique commune des différents néoplasmes (origine neuro-ectodermique des cellules chromaffines du phéochromocytome, des cellules parafolliculaires du carcinome medullo thyroïdien, voire même certains auteurs admettent, malgré que le mécanisme ne soit pas élucidé, une origine ectodermique de l'adénome parathyroïdien l'intricant plus étroitement au syndrome). Défectuosité donc, d'un seul système cellulaire qui serait en l'occurrence : Les cellules de la crête neurale primitive à savoir, dysplasie ou hyperplasie de ces cellules, peut-être par défectuosité d'un gêne répresseur de l'APUD (amine précurseur à la décarboxylation et à l'utilisation) de ces cellules.

Vu par le Professeur MILLIEZ
Président

Vu par le professeur HOUSSET
Doyen

Vu et autorisé à imprimer
par le recteur de l'académie de PARIS

Christian MARET

BIBLIOGRAPHIE

1 ANDERSON T.E SPACKMAN T. J. SCHARTZ S. S.

Observations radiologiques dans la ganglioneuromatose, son association avec un cancer thyroïdien et un phéochromocytome.
Radiology, oct. 1971, 101, n°1, 95-96.

2 ARNOULD :

Sur un cas d'association de phéochromocytome et cancer thyroïdien (syndrome de SIPPLE).
Presse Med., 14 Sept. 1967, 75, N° 42, 2115-2116.

3 ARNOULD ET COLL.

Sur un cas d'association de phéochromocytome et cancer thyroïdien (Sd de SIPPLE).
Ann. Med. Nancy, Août, Sept. 1968, 7, 913-923.

4 AUBERT L. ARROYO H. GODEFROI G. De GENNES J. L.

Cancer médullaire de la thyroïde et phéochromocytome bilatéral.
B. M. Soc. Med. Hôp. Paris, Nov. 1967, 118, n° 12, 1155-1167.

5 BARTLETT R. C. MYALL R. W. T. BEAN L. R. MANDELSTAM P.

Un syndrome neuropolyendocrinien : névromes muqueux, phéochromocytome et carcinome thyroïdien SIPPLE, Oral Surg., Fév. 1971, 31, n°2, 206-220.

6 BAUM J. L.

Test à l'histamine dans les phéochromocytomes, syndrome de cancer médullaire (carcinome médullaire de la thyroïde) New England J. Med., 29 Févr. 1971, 963-964.

7 BAUM J. L. et ADLER M. E.

Phéochromocytome, carcinome médullo thyroïdien et névromes muqueux multiples : une variante du syndrome.
Arch. Opht., Mai 1972, 87, n° 5, 574-584.

8 BLOCK HORN MILLER BARRETT BRASH.

Carcinome médullaire de la thyroïde : composant d'un syndrome intéressant.
Cancer, 1969, 19, 74-79.

9 BRAUNSTEIN STEPHENS GILSA.

Les granules de sécrétion dans le carcinome médullo thyroïdien.
Arch. Path., 85, 306-313, 1968.

10 CATALONA J. ENGELMAN K. KETCHAM A. S. HAMMOND.

Cancer médullo thyroïdien familial, phéochromocytome et adénomes parathyroïdiens (Sd de SIPPLE).
Etude d'une génération de la même famille.
Cancer, Nov. 1971, 28, n°5, 1245-1256.

11 CUSHMANP.

Tumeurs endocrines familiales. Rapport de deux parents atteints de phéochromocytome, l'un avec des cancers thyroïdiens multiples.
AM. J. Med, Mars 1962, 32, n°3, 352-360.

12 DECOULX M. MESMACQUE R. LEDUC M. Mme DAYRAS LINQUETTE.

Endocrinopathie non fortuite chez deux soeurs ; phéochromocytome pour l'une, cancer médullaire de la thyroïde pour l'autre.
Lilli Med., Janv. 1971, 16, n°1, 187-191.

13 EISENBERG.

Etude clinique et pathologique du phéochromocytome.
Arch. Path. 14, 818-836, 1932.

14 GARRIDO-RUSSO M. TREMBLAY SIMARD S. J. DUSSAULT J. SAUCIER G.

Valeur diagnostique de la calcitonine et des catécholamines plasmatiques dans le syndrome de SIPPLE.
Un. Med. Canad., Oct. 1973, 102, n°10, 2098-2103.

15 GELLIS S. S. FEINGOLD M.

Syndrome de nevromes muqueux multiples.
Phéochromocytome bilatéral, carcinome médullaire de la thyroïde et nevromes multiples des muqueuses.
Amer. J. Dis. Child., Mars 1971, 121, n°3, 235-236.

16 GORLIN SEDANO VICKERS.

Névromes muqueux multiples, phéochromocytome et cancer médullaire de la thyroïde - un syndrome.
Cancer, Août 1968, 22, n°2, 293-299.

17 GORLIN R. J. MIRKIN B. L.

Névromes muqueux multiples, phéochromocytome et carcinome médullo thyroïdien, production de corps marfanoïde avec perte musculaire. Syndrome d'hyperplasie et de néoplasie de la crête neurale, concept unitaire.
Z, Kinderheilk., 1972, 113, n°4, 313-325.

18 GRAEFF MULLER MOOLENAAR

7 cas de phéochromocytome.
ACTA. Med. Scand. 19, 164-419, 1959.

19 HAZARD

Carcinome médullaire de la thyroïde, une entité clinico-pathologique
J. Clin. End., 19, 152-161, 1959.

20 HUANG S. N. Mc LEISH W. A.

Phéochromocytome et cancer médullaire de la thyroïde.
Cancer, Déc. 1968, 21, n°2, 302-311.

21 KAYE R. H. ZAK F. G.

Coexistence de phéochromocytome et cancer thyroïdien (Sd de SIPPLE).
J. Mount. Sinaî Hosp., Nov., Dec. 1964, 31, n°6, 476-486.

22 KEISER WELLS BEAVEN DUJA DOOPMAN

Syndrome de SIPPLE : cancer médullo thyroïdien, phéochromocytome et parathyroïdopathie. Etude dans une famille nombreuse.
Ann. Inter. Med., Avril 1973, 78, n°4, 561-579.

23 LE DOUVIEN LE LIEVRE

Démonstration de l'origine neurale des cellules à calcitonine du dernier corps branchial de l'embryon de poulet.
C. R. Acad. Scie. Paris Serv. D., 270, 2857-2860, 1970.

24 LIMA J. B. SMITH P. D.

Syndrome de SIPPLE (phéochromocytome et cancer médullo thyroïdien) avec cancer bilatéral du sein.
Amer. J. Surg., Juin 1971, 121, n°6, 732-735.

25 LJUNGBERG CEDERQUISE E. STUNDNITZ W.

Cancer médullaire de la thyroïde et phéochromocytome : une chromaffinomatose familiale.
Brit. Med. J., 4 Fév., 1967, 1, n°5535, 279-281.

26 MANNING MOLNAR G. D. BLACK B. M. et coll.

Phéochromocytome, cancer médullo thyroïdien et hyperparathyroïdie simultanés. Un cas.
New England J. Med., 10 Janv. 1963, 268, n°2, 68-72.

27 MELVIN TASHJIAN et MILLER

Diagnostic précoce du carcinome médullo thyroïdien par dosages de calcitonine.
New England J. Med., 285, 1971.

28 MONIS DALTON et GREEN.

Tumeur maligne thyroïdienne existant chez une souris après déséquilib hormonal prolongé par ingestion de Thiouracil
J. Clin. End., 11, 1281, 1951.

29 NOUROK D. S.

Phéochromocytome familial et cancer thyroïdien.
Ann. Intern. Med., 60, 1964, 1028.

30 PALOYAN E. SCANU A. STRAUS F. H. PICKELMAN J. R. PALOYAN D.

Phéochromocytome, cancer médullaire de la thyroïde et adénomes parathyroïdiens familiaux.
J. Amer. Med. Ass., 23 Nov. 1970, 214, n°8, 1443-1447.

31 PEARSE CARVALLIERA

Preuves histochimiques de l'origine ultimo-branchiale des cellules "C parafolliculaires de la thyroïde de rat.
Nature 214, 929-930, 1967.

32 PEARSE A. G. E.

Cytochimie commune et ultrastructure caractéristique des cellules produisant des hormones polypeptidiques. (Les APUD) et leur rapport avec la thyroïde et les cellules ultimo branchiales.
Proc. Roy. Soc., 3, 170, 71-80, 1968.

33 PEARSON K. D. WELLS S. A. KEISER H. R.

Cancer médullo thyroïdien familial, phéochromocytome surrénalien et hyperplasie parathyroïdienne : syndrome de néoplasie endocrinienne multiple.
Radiology, Mai 1973, 107, n°2, 249-256.

34 PEDINIELLI MALAVAUD AUBERT-ARROYO

Phéochromocytome bilatéral et cancer thyroïdien.
Mem. Acad. Chir., 1966, 92, n°22, 594-560

35 SAHAY U.

Phéochromocytome bilatéral en association avec un cancer de la thyroïde.
Brit. Med. J., 19 Mai 1962, n°5289, 1391-1392.

36 SAPINA ALTMAN VANDYK SHAPIRO.

Phéochromocytome bilatéral et cancer médullo thyroïdien.
New England J. Med., 273, 140-143, 1965.

37 SAROSI G. DOE R. P.

Fréquence familiale du phéochromocytome, cancer médullo thyroïdien et adénomes parathyroïdiens (Sd SIPPLE)
Ann. Intern. Med., Juin 1968, 68, n°6, 1305-1309.

38 SCHIMKE R. N. HARTMANN W. H. PROUT T. E. RIMOIN D. L.

Phéochromocytome, cancer médullo thyroïdien et névromes muqueux multiples.
New England J. Med., 4 Juil. 1968, 279, n°1, 1-7.

39 SHAO-HAN HUANG et Mac LEISH W. A.

Phéochromocytome familial et cancer médullaire de la thyroïde à stroma amyloïde.
Laval Med., Janv. 1968, 39, n°1, 22-23.

40 SCHIMKE R. N. HARTMANN W. H.

Cancer familial thyroïdien produisant une substance amyloïde et phéochromocytome. Une entité génétique distincte.
Ann. Intern. Med., Déc. 1965, 63, n°6, 1027-1039.

41 SIEGELMAN S. S. ZADOV R. HASSON J.

Hypernephrome, phéochromocytome et cancer de la thyroïde
J. of Urol., Oct. 1969, 102, n°4, 402-405.

42 SIPPLE J. H.

Association d'un phéochromocytome avec un cancer de la glande thyroïde.
Amer J. Med., Juil. 1961, 31, n°1, 166.

43 STOLL R. FAUCONNAU N. MARAUD R.

Sur la production du syndrome de SIPPLE chez le rat.
Bordeaux Med., Fév. 1970, 3, n°2, 454.

44 URBANSKI

Carcinome médullaire de la thyroïde, adénomes parathyroïdiens et phéochromocytome bilatéral.
J. Clin. Dis., 20, 267, 1967

45 WALLACE S. HILL C. S. PAULUS D.

Les aspects radiologiques de tumeur thyroïdiennes solides. Radiology Clin. N. Amer., 8, 463-471, Déc. 1970.

46 WELTI H. MULLER M. CHEVALEY J.

Carcinome médullaire de la thyroïde : à propos de 6 cas associés à des manifestations extra-thyroïdiennes.
Mem. Acad. Chir, 24 Avril 1968, 94, n° 13, 12, 394-402.

47 WILLIAM

histogenèse du carcinome médullo thyroïdien.
J. Clin. Path., 19, 114-118, 1966

48 WOLF L. M. DUBUISSON M. SCHRUB J. Cl. METAYER J. LAUMONIER R.

Syndrome de SIPPLE associé à des adénomes hypophysaires et parathyroïdiens.
Ann. End. (Paris), Juil, Août 1972, 33, n°4, 455-463

49 ZIMMERMAN SHUBICK BASERGA RITCHIE et JACQUES

Production expérimentale de tumeurs thyroïdiennes par hyperplasie et involution, alternativement.
J. Clin. End., 14, 1367, 1954.

50 Le phéochromocytome et le cancer thyroïdien
Brit. Med. J., 4 Sept. 1965, n° 5461, 549-550.